

**Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Direktor:
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Andreas Neff
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg**

**Über die Inzidenz der
Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer
(BP-ONJ)
im Landkreis Marburg-Biedenkopf und
den Kenntnisstand der dort ansässigen Zahnärzte zur
zahnärztlichen Behandlung von Patienten unter
Bisphosphonattherapie**

– Eine Pilotstudie –

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin**

**dem Fachbereich Medizin vorgelegt von
Peter Johannes Hansen aus Köln**

Marburg 2012

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
26.11.2012

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Professor Dr. Matthias Rothmund
Referent: Professor Dr. Dr. Andreas Neff
Korreferent: Professor Dr. Reiner Mengel

Für Juliane
und
meine Eltern
in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung.....	1
1.1 Die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer (BP-ONJ).....	1
1.2 Therapeutischer Einsatz der Bisphosphonate	2
1.3 Wirkungsmechanismen und Eigenschaften von Bisphosphonaten	3
1.4 Bisphosphonate und ihre Nebenwirkungen	8
1.5 Symptomatik, Diagnostik und Staging	9
1.6 Inzidenz und Prävalenz der BP-ONJ	11
1.7 Theorien zur Pathogenese der BP-ONJ	13
1.8 Risikofaktoren	18
1.9 Prophylaxe	19
1.10 Therapie der BP-ONJ	21
1.11 Fragestellungen dieser Dissertation	24
2. Material und Methode	27
3. Ergebnisse	29
3.1 Beschreibung des Befragtenkollektivs	29
3.2 Allgemeine Auswertung	31
3.2.1 Vor Beginn einer Bisphosphonattherapie	34
3.2.2 Unter oraler Bisphosphonatmedikation	35
3.2.3 Bei intravenöser Applikation von Bisphosphonaten	35
3.3 Statistischer Überblick zum zahnärztlichen Behandlungsregime	36
4. Diskussion.....	39
4.1 Bestimmung der Inzidenz der BP-ONJ im Landkreis Marburg-Biedenkopf für das Jahr 2009	39
4.2 Die regionalen Therapiemaßnahmen für die BP-ONJ und deren Erfolgsquoten im Vergleich mit den internationalen Daten und Empfehlungen	42
4.3 Analyse des therapeutischen Managements von Patienten unter Bisphosphonattherapie.....	49
4.4 Darstellung der Unterschiede im therapeutischen Management von Bisphosphonatpatienten anhand verschiedener Vergleichsgruppen.....	55
5. Fazit	57
6. Zusammenfassung	59
7. Abstract	61
8. Literaturverzeichnis.....	63

9. Anhang	77
9.1 Begleitschreiben und Fragebogen	77
9.2 Resultate	80
9.3 Berechnung statistisch-signifikanter Abweichungen im Therapieschema der verschiedenen Vergleichsgruppen	89
9.3.1 Praxen mit und ohne BP-ONJ-Fälle im Jahr 2009	89
9.3.2 Zahnärzte mit und ohne expliziten Tätigkeitsschwerpunkt (ohne KFO)	90
9.3.3 Über- und unterdurchschnittlich frequentierte Praxen	92
9.3.4 Praxen in Marburg und im übrigen Untersuchungsgebiet	93
9.4 Tabellarischer Lebenslauf	95
9.5 Verzeichnis der akademischen Lehrer in alphabetischer Reihenfolge	96
9.6 Danksagung	97
9.7 Ehrenwörtliche Erklärung	98

Abkürzungsverzeichnis

- AAOMS → American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
- ADP → Adenosindiphosphat
- ASR → Altersstandardisierte Rate
- ATP → Adenosintriphosphat
- AWMF → Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
- BfArM → Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
- BMI → Body-Mass-Index
- BP → Bisphosphonat
- BP-ONJ → Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer
- C_t → Plasmahalbwertszeit
- CTX → C-terminal telopeptide of type I collagen, Knochenmarker
- DGZMK → Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- & Kieferheilkunde
- ER:YAG → Erbium-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
- FZA → Fachzahnarzt
- G-Protein → Guaninnucleotid-bindendes Protein
- GEKID → Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
- IP-Adresse → Internetprotokoll-Adresse
- i.v. → intravenös
- mg → Milligramm
- MKG → Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie
- MR-BK → Landkreis Marburg-Biedenkopf
- MRT → Magnetresonanztomographie
- N_2 → chemisches Zeichen für Stickstoff
- OB → Osteoblast
- OC → Oralchirurgie
- OK → Osteoklast
- OPG → Osteoprotegerin
- ORI → Osteoclast-Resorption-Inhibitor
- PA → Parodontologie
- plast. → plastisch
- RANK → Receptor Activator of NF- κ B; Rezeptor
- RANKL → Receptor Activator of NF- κ B-Ligand; Ligand
- stat. → stationär
- T-Score → Messgröße bei der Diagnostik der Osteoporose
- TSP → Tätigkeitsschwerpunkt
- WHO → Weltgesundheitsorganisation

1. Einführung

1.1 Die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer (BP-ONJ)

Die in der internationalen Fachliteratur geführte Diskussion über potentielle Nebenwirkungen der Bisphosphonate und deren Bedeutung in der Zahnheilkunde wurde im Wesentlichen von Marx begründet. Seine Veröffentlichung [Marx, 2003] stellte als erste eine Verbindung zwischen der Medikation mit einem Wirkstoff aus der Gruppe der Bisphosphonate und dem Auftreten von behandlungsresistenten Kiefernekrosen her. Die Symptomatik von Fällen intraoral freiliegenden Knochens, mit bis dahin unbekannter Genese, ähnelte der aus der Strahlentherapie bekannten Osteoradionekrose. In die Kasuistik wurde nun auch die anamnestisch einzige Gemeinsamkeit der betroffenen Patienten mit einbezogen: eine laufende oder bereits abgeschlossene Therapie mit Bisphosphonaten unter Tumorindikation. Die geschilderten Fälle traten spontan oder nach oralchirurgischen Eingriffen auf.

Seitdem sind zahlreiche weitere Publikationen zu diesem Thema erschienen, eine Recherche in der medizinischen Datenbank PubMed mit den Begriffen „jaw“, „osteonecrosis“ und „bisphosphonates“ ergibt etwa 1.100 Treffer (Stand: Dezember 2011). Eine einheitliche, international anerkannte Bezeichnung für die Erkrankung hat sich bislang nicht durchgesetzt. In der Literatur überwiegen die Termini “Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw” (BP-ONJ) und “Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw” (BRONJ) [AAOMS, 2009; AWMF, 2011; DGZMK, 2006].

Obwohl in der Vielzahl der Veröffentlichungen verschiedene Theorien zu der Entstehung der Erkrankung diskutiert werden, sind wesentliche pathophysiologische Elemente noch immer nicht ausreichend verstanden [Allen, 2009], was sich in einem therapeutischen Polypragmatismus äußert.

Die Bandbreite der präsentierten Möglichkeiten reicht von konservativen bis hin zu radikal-chirurgischen Maßnahmen [AAOMS, 2009; AWMF, 2011; DGZMK, 2006; Mücke et al., 2009].

Allein in Deutschland erhöhte sich die noch 1995 auf drei Millionen kalkulierte

1. Einführung

Anzahl ärztlich verordneter täglicher Dosen bis zum Jahr 2008 auf über 221 Millionen beträchtlich – 67 Prozent davon entfallen allein auf Alendronat [Schwabe et al., 2010]. Schriftliche Anfragen bei dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), welches die Nebenwirkungen von Heilmitteln protokolliert, und dem mit dem BfArM kooperierenden Deutschen Zentralregister für Kiefernekrosen in Berlin, ergaben insgesamt 717 bzw. 974 Anzeigen über Kiefernekrosen unter Bisphosphonattherapie (Stand: Mai 2010). Dennoch liegen zurzeit kaum verlässliche Zahlen für die Inzidenz und Prävalenz dieser Erkrankung vor. Folglich sind weitere Forschungen auf diesem Gebiet dringend geboten.

1.2 Therapeutischer Einsatz der Bisphosphonate

Bisphosphonate haben ein breites Indikationsspektrum. Ein verbreitetes Einsatzgebiet ist die Behandlung tumorinduzierter Knochenerkrankungen, wie beispielsweise dem Multiplen Myelom, sowie bei ossär metastasierenden Mamma- und Prostatakarzinomen [Bartl et al., 2006]. Bei diesen primär ossären oder sekundär ossär metastasierenden Malignomen kommen vor allem die hochpotenten stickstoffhaltigen Bisphosphonate Pamidronat und Zoledronat zum Einsatz.

Die altersstandardisierte Rate (ASR), mit deren Hilfe man Kohorten unterschiedlicher Alterszusammensetzung vergleichen kann, betrug im Falle des Mammakarzinoms im Jahr 2007 bei den Frauen 110/100.000. Bei den männlichen Patienten lag die Inzidenz bei 0,9 von 100.000. Im Falle des Prostatakarzinoms wurden in demselben Zeitraum durchschnittlich 117/100.000 (ASR) Neuerkrankungen gezählt [GEKID, 2011]. Bisphosphonate sollen bei diesen Erkrankungen das skelettale Metastasenwachstum hemmen, das Risiko einer tumorinduzierten Hyperkalzämie reduzieren und zudem schmerzlindernd wirken [Green, 2003; Kanis et al., 2000]. Diskutiert werden zusätzlich indirekte und direkte antineoplastische Funktionen, die bislang jedoch nur in vitro festgestellt werden konnten [Santini et al., 2003].

Die in vivo beobachtete hohe Affinität der Bisphosphonate zu Knochenmaterial ist grundlegend für die Therapie von Knochenerkrankungen, beispielsweise der

1. Einführung

des Morbus Paget [Harnick et al., 1987].

Das Haupteinsatzgebiet für Bisphosphonate ist die Behandlung der Osteoporose. Aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2009 geht hervor, dass die Lebenszeitprävalenz für diese Erkrankung in Deutschland bei durchschnittlich 11,9 Prozent liegt, wobei die postmenopausale Osteoporose überwiegt [Gesundheitsberichterstattung, 2009]. Laut WHO-Definition liegt eine Osteoporose bei einem T-Score unter -2,5 vor. Die hierbei standardmäßig eingesetzten Wirkstoffe sind Alendronat, Risedronat und Etidronat. Auf die Osteoporosetherapie entfallen ca. 95 Prozent aller in Deutschland verordneten Bisphosphonatpräparate – intravenös und oral (Stand 2009) [Schwabe et al., 2010].

In klinischen oder präklinischen Tests werden zurzeit weitere Maßgaben für eine Bisphosphonattherapie evaluiert. Neben Untersuchungen zur Verbesserung der Haltbarkeit von Hüftendoprothesen [Sabokbar et al., 1998; Wilkinson et al., 2001] gehören hierzu auch die Behandlung von Arthritiden [Reid, 2003] und des Morbus Sudeck [Kubalek et al., 2001].

Andere Indikationen für den Einsatz von Bisphosphonaten sind momentan nur als Fallbeispiele beschrieben worden. Zu diesen „Off-Label“-Anwendungen zählen zum Beispiel die Therapie der Osteogenesis imperfecta [Glorieux et al., 2001], der steroidinduzierten und der juvenilen Osteoporose, der fibrösen Dysplasie [Chapurlat et al., 2000] oder des Morbus Gaucher [Marini, 2003].

1.3 Wirkungsmechanismen und Eigenschaften von Bisphosphonaten

Die chemisch-physikalischen Eigenschaften der Bisphosphonate begründen einen Teil ihrer Wirksamkeit. Sie sind synthetische Pyrophosphatanaloga, die statt der zentralen P-O-P-Bindung eine P-C-P-Bindung aufweisen. Im Gegensatz zu den Pyrophosphaten sind sie daher stabiler und so weder enzymatisch noch chemisch hydrolysierbar. Da ihre Phosphatbindungen an ein und demselben Kohlenstoffatom lokalisiert sind, werden pharmakologisch eingesetzte Wirkstoffe dieser Gruppe nach chemischer Nomenklatur als

1. Einführung

„geminale Bisphosphonate“ klassifiziert [Bartl et al., 2006]. Dabei variiert ihre pharmakologische Effektivität, da sich die Bisphosphonate untereinander durch ihre beiden Liganden am zentralen Kohlenstoffatom unterscheiden.

Waren die Bisphosphonate der ersten Generation noch mit aliphatischen Seitenketten versehen (Etidronat) oder mit Halogenen substituiert (Clodronat), so enthalten die der zweiten Generation Aminogruppen (Alendronat, Ibandronat, Pamidronat) oder verfügen über stickstoffhaltige Heterozyklen (Risedronat, Zoledronat), was ihnen eine höhere Reaktivität verleiht [Fitton et al., 1991]. Die relative Potenz von Zoledronat ist beispielsweise 20.000-mal höher als die von Etidronat [Bartl et al., 2006].

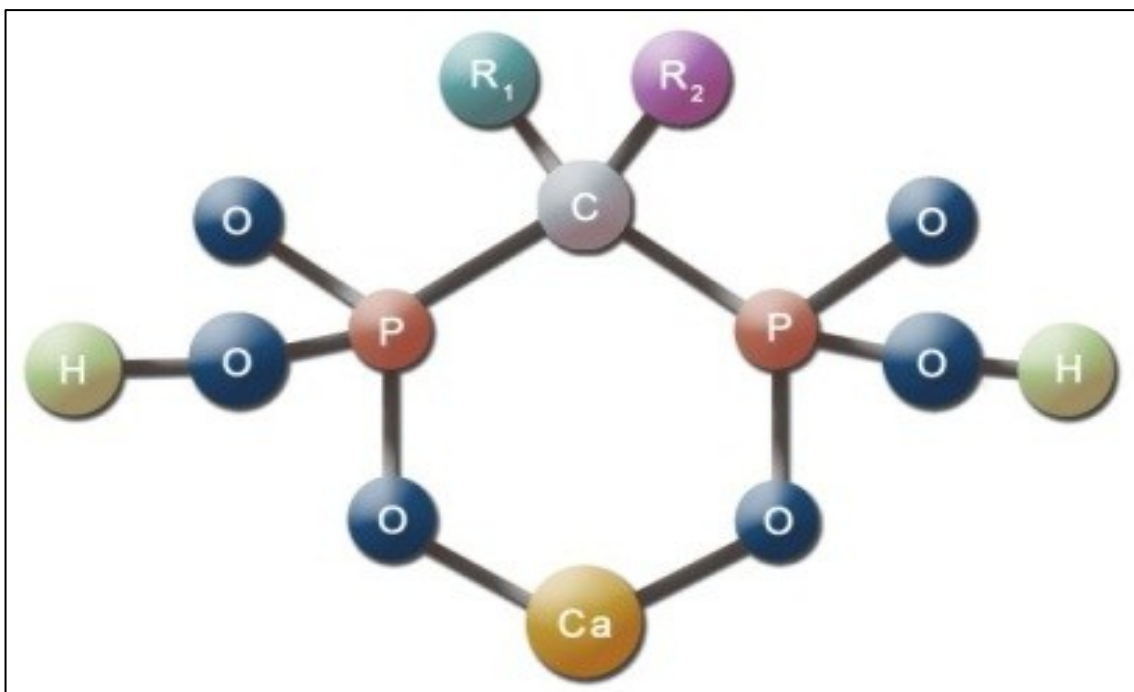


Abbildung 1: allgemeine Strukturformel eines Bisphosphonatmoleküls [nach Bartl et al., 2006]

Bisphosphonate werden entweder intravenös, als Injektion oder Infusion, oder oral, als tägliche oder wöchentliche Tablette, fraktioniert verabreicht. Die intestinale Resorption variiert je nach Wirkstoff zwischen unter einem und mehr als zehn Prozent des eingenommenen Wirkstoffes, der größte Teil wird direkt wieder renal ausgeschieden [Fitton et al., 1991]. Die aufgenommenen Bisphosphonatmoleküle binden im Blut gemeinsam mit zweiwertigen Kationen, wie dem Kalzium, an Albumin, woraus je nach Art der Bindung unterschiedliche

1. Einführung

Plasmahalbwertszeiten resultieren (Bsp.: Zoledronat $C_t=1,4-1,9h$; Ibandronat $C_t=12-16h$) [Bartl et al., 2006]. Aus dem Blutplasma erfolgt eine aktive Bindung vorwiegend an Kalziumphosphatkristalle in den Resorptionslakunen des Skeletts. Durch diese Bindung an die Knochenoberfläche wird hierbei die Bisphosphonatkonzentration im Vergleich zur Plasmakonzentration bis zum Hundertfachen angereichert [Bartl et al., 2006; Green, 2003]. Ossär werden bei Alendronatverabreichung Halbwertszeiten von ungefähr zehn Jahren angegeben [Fitton et al., 1991; Marx et al., 2005].

Zusammen mit dem Kalziumphosphat inkorporieren sie in Hydroxylapatitkristalle des Knochens und beeinflussen damit die interfibrilläre Mineralisation und Auflösung, bei welcher Kollagen als organischer Bestandteil des Knochens freigesetzt wird. Auf dieser Tatsache beruht die Messung des

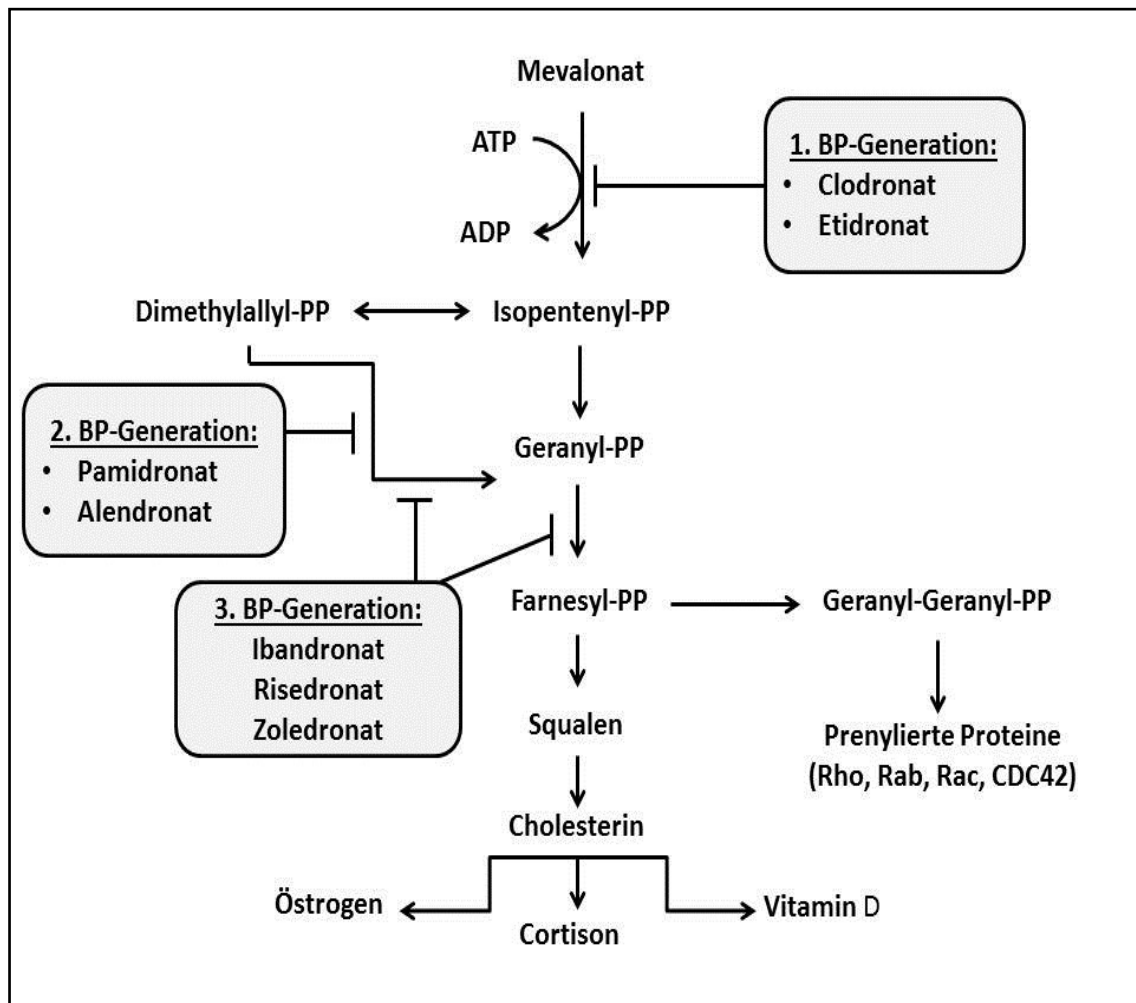


Abbildung 2: Übersicht über die Hemmung des Mevalonsäurestoffwechsels der Osteoklasten durch die drei verschiedenen Bisphosphonat-Generationen [Bartl et al, 2006]

1. Einführung

CTX als Indikator für das Ausmaß der Knochenresorption.

Die Wirkung der Bisphosphonate beginnt unabhängig von der Art der Applikation ungefähr 24 Stunden nach der oralen oder intravenösen Einnahme. Während der Einfluss der Bisphosphonate auf den Knochenstoffwechsel einerseits auf die hohe chemisch-physikalische Affinität zum Hydroxylapatit zurückzuführen ist, erzielen vor allem die stickstoffhaltigen Verbindungen auch wichtige zelluläre Effekte.

Die pharmakologischen Wirkmechanismen der verschiedenen Bisphosphonatgenerationen differieren auf zellulär-molekularer Ebene wesentlich. Allen gemein ist die Störung der Genese, Funktionsfähigkeit und Rekrutierung der Osteoklasten [Bartl et al., 2006]. Die stickstofffreien Bisphosphonate der ersten Generation (Clodronat) entfalten ihre Wirkung über die Bildung zytotoxischer ATP-Analoga, die Aminobisphosphonate der zweiten

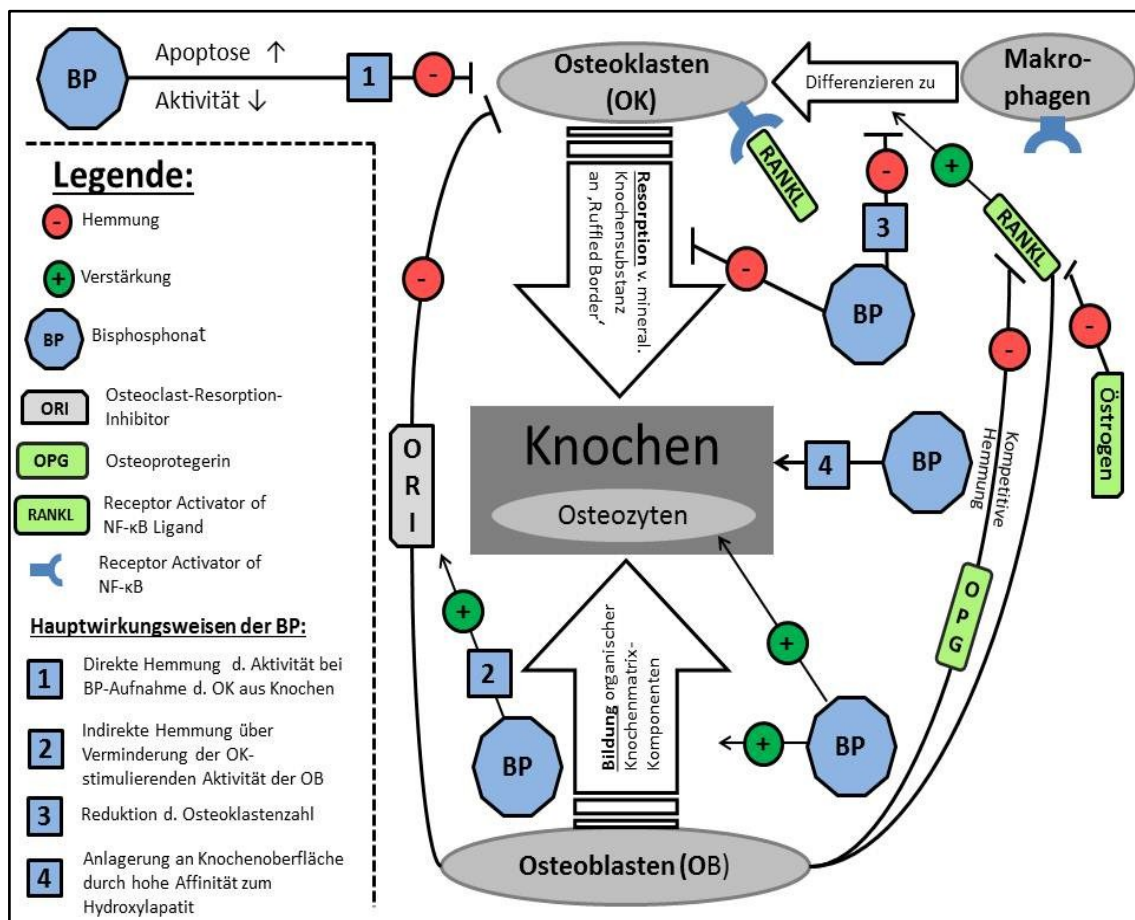


Abbildung 3: Übersicht über die Wirkmechanismen der Bisphosphonate auf den physiologischen Knochenstoffwechsel (Darstellung des Autors)

1. Einführung

und dritten Generation (z.B. Pamidronat und Alendronat bzw. Ibandronat, Risedronat und Zoledronat) hemmen spezifisch die Farnesyl-diphosphat-synthetase, das Schlüsselenzym des Mevalonsäurestoffwechsels. Nachfolgend vermindern sich Quantität und Geschwindigkeit der Umsetzung von Geranylpyrophosphat zu Farnesylpyrophosphat bzw. Geranylgeranylpyrophosphat (siehe Abbildung 2). So wird die posttranslationale Prenylierung membrangebundener G-Proteine wie Rho, Rab oder CDC42 verhindert, die u.a. für Aufbau und Funktion des osteoklastären Zytoskeletts essentiell sind [Dunford et al., 2001; Reinholz et al., 2000].

Des Weiteren führt Bartl eine bisphosphonatinduzierte Hemmung der osteoklastären RANK/RANKL-Kaskade durch das endogene Osteoprotegerin an, wodurch sich weniger Osteoklasten anlagern oder wieder ablösen [Bartl et al., 2006] (siehe Abbildung 3). Wirkstoffmengen, die in den Resorptionslakunen gelöst oder gar angereichert sind, können von den Osteoblasten während des „remodellings“ an der Stelle des Defekts eingebaut und inaktiviert werden. Im Rahmen dessen ist zu unterstreichen, dass so selbst geringe Dosen hocheffektiv sein können. Neben der antiresorptiven ist hier auch die proapoptotische Wirkung der Bisphosphonate auf die Osteoklasten belegt [Drake et al., 2008] (siehe Abbildung 3).

Bisphosphonate beeinflussen das Regulationssystem zwischen Osteoblasten und Osteoklasten entscheidend. Mittels des „osteoclast resorption inhibitor“

<u>Bisphosphonat</u>	<u>Primärindikation</u>	<u>N₂</u>	<u>Dosis</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Relative Potenz</u>
Etidronat (Didronel, P&G)	Morbus Paget	Nein	300-750mg/Tag	Oral	1
Tiludronat (Skelid, S-A)	Morbus Paget	Nein	400mg/Tag	Oral	50
Alendronat (Fosamax, M)	Osteoporose	Ja	10mg /Tag 70mg / Woche	Oral	1.000
Risedronat (Actonel, P&G)	Osteoporose	Ja	5mg/Tag 35mg/Woche	Oral	1.000
Ibandronat (Boniva, R)	Osteoporose	Ja	2,5mg/Tag 150mg/Monat	Oral	1.000
Pamidronat (Aredia, N)	Knochenmetastasen	Ja	90mg/3 Wochen	Intravenös	1.000 – 5.000
Zoledronat (Zometa, N)	Knochenmetastasen	Ja	4mg/ 3 Wochen	Intravenös	20.000

Tabelle 1: Übersicht über die Eigenschaften der zugelassenen Bisphosphonate [Marx, 2007]

1. Einführung

(ORI) hemmen Osteoblasten indirekt die Aktivierung und Rekrutierung ihrer funktionellen Antagonisten (siehe Abbildung 3). Bei Myelompatienten wurde so eine Zunahme von Osteoblasten- und Osteoidsäumen nach Bisphosphonatgabe beobachtet. Diese Stimulation der Knochenbildung stellt die pharmakologische Wirksamkeit als ubiquitär heraus, da die Knochenresorption unabhängig von deren Ursache inhibiert wird [Bartl et al., 2006]. Die Verminderung der Knochenresorption induziert darüber hinaus eine positive Kalziumbilanz.

Aus der verminderten Ausschüttung von Zytokinen soll nicht zuletzt eine Abnahme des Knochenschmerzes resultieren [Bartl et al., 2006]. Ob die im Tierversuch nachgewiesene Häufung von ossären Mikrofrakturen unter Bisphosphonatgabe auch beim Menschen initiiert werden kann, ist bislang umstritten [Kohno et al., 2005].

1.4 Bisphosphonate und ihre Nebenwirkungen

Im Allgemeinen gelten Bisphosphonate als gut verträgliche Medikamente. Studien belegen, dass sie im Verhältnis zu ihrer hohen Effektivität nur selten Nebenwirkungen verursachen [Ali et al., 2001; Body et al., 2003; Kohno et al., 2005; Mian et al., 1991; Rosen et al., 2003; Rosen et al., 2004].

Eine bekannte toxische Nebenwirkung ist eine passagere Hypokalzämie, die auf die Komplexbildung mit Serumkalzium zurückzuführen ist [Bartl et al., 2006] und akut nach Bisphosphonatgabe auftritt [Adami et al., 1996].

Bei oraler Gabe kann es zu gastrointestinalen Nebenwirkungen kommen, welche sich als Ösophagitis, Diarrhö, Übelkeit, Völlegefühl sowie Magen- und Bauchschmerzen äußern. Seltener kommt es zu schwerwiegenden gastrointestinalen Läsionen und Syndromen, wie der ulzerierenden Ösophagitis [Adami et al., 1996; Maconi et al., 1995]. Auch an der Mundschleimhaut sind unter Alendronat-Therapie Ulzerationen belegt [Gonzales-Moles et al., 2000]. Landesberg et al. beschreiben außerdem eine Wundheilungsstörung der Mundschleimhaut unter Bisphosphonattherapie [Landesberg et al., 2008].

Eine weitere wichtige Gruppe von möglichen Komplikationen mit hoher klinischer Relevanz sind die renalen Nebenwirkungen diverser Präparate dieser

1. Einführung

Wirkstoffgruppe. Bei bestehender Exsikkose und Hyperkalzämie sollten Bisphosphonate zur Vermeidung einer akuten Niereninsuffizienz adäquat und nur mit begleitender Hydrierung infundiert werden [Adami et al., 1996]. Bei Aminobisphosphonaten wie Zoledronat kann es außerdem zu einer proximalen tubulären Nekrose und bei bestehender Nierenschädigung zu einer „collapsing glomerulonephritis“ kommen [Chang et al., 2003; Markowitz et al., 2003].

In der Literatur finden sich darüber hinaus Berichte von reversiblen okulären Nebenwirkungen, wie Konjunktivitis, Skleritis und Uveitis [Frauenfelder et al., 2004; Siris, 1993].

Ebenfalls können Mineralisationsstörungen im Sinne „fokaler“ Osteomalazien auftreten, insbesondere unter hohen Dosen von Clodronat und Etidronat [Bohndorf et al, 2005]. Diese sind mit begleitender Gabe von Vitamin D und Kalzium gut vermeidbar [Boyce et al., 1984].

1.5 Symptomatik, Diagnostik und Staging

Um die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer von anderen Formen der Osteonekrosen abgrenzen zu können, wurde von der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) folgende allgemein anerkannte Definition festgelegt [AAOMS, 2009]:

Von einer Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose wird gesprochen, wenn gleichzeitig die folgenden drei Bedingungen erfüllt sind:

- eine abgeschlossene oder laufende Therapie mit Bisphosphonaten
- freiliegender Knochen in der maxillofazialen Region, welcher mehr als acht Wochen persistiert
- keine Bestrahlung der Kiefer in der Patientenanamnese

In dieser Definition ist der freiliegende Knochen als klinisches Leitsymptom der BP-ONJ bereits genannt. Meistens ist er auf den Alveolarfortsatz beschränkt, kann sich jedoch auch auf andere Bereiche des Kiefers ausdehnen [Marx, 2007]. Dieses Os liberum kann in etwa 31 Prozent der Fälle völlig asymptomatisch sein und entweder vom Patienten selbst oder bei einer zahnärztlichen Routineuntersuchung zufällig festgestellt werden [Marx et al., 2005], meistens sind jedoch weitere Symptome assoziiert. Manche Patienten

1. Einführung

klagen über Schmerzen und Zahnlockerungen in der betroffenen Region, sowie über Mundgeruch [Piesold et al., 2006]. In schweren Fällen kann es auch zu extraoral freiliegendem Knochen und pathologischen Frakturen der Kiefer kommen [Wongchuensoontorn et al., 2009].

<u>Staging der BP-ONJ</u>
<u>Risikokategorie:</u> Patienten, welche mit oralen oder intravenösen Bisphosphonaten behandelt wurden, aber symptomfrei sind
<u>Stadium 0:</u> kein klinischer Anhaltspunkt für freiliegenden Knochen, aber unspezifische Befunde und Symptome
<u>Stadium 1:</u> freiliegender Knochen bei ansonsten asymptomatischen Patienten ohne Hinweis auf eine Infektion
<u>Stadium 2:</u> freiliegender, nekrotischer Knochen assoziiert mit einer Infektion, welche mit einer Rötung und Schwellung der betroffenen Region, sowie evtl. purulenter Sekretion einhergeht
<u>Stadium 3:</u> freiliegender nekrotischer Knochen assoziiert mit Schmerzen und Infektionen, sowie mindestens einem weiteren der folgenden Symptome: <ul style="list-style-type: none">• exponierte ossäre Nekrose geht über Alveolarregion hinaus• pathologische Fraktur• extra-orale Fisteln / oral-antral oder oral-nasale Verbindung• ausgedehnte Osteolysen bis zum Sinusboden oder Unterrand der Mandibula

Tabelle 2: Staging der BP-ONJ [AAOMS, 2009]

Allerdings liegt nicht in allen histologisch belegten Fällen einer BP-ONJ der Knochen frei [Junquera et al., 2008], was die richtige Diagnose erheblich erschweren kann. Unspezifische Symptome bei Patienten unter Bisphosphonattherapie sollten allerdings die Aufmerksamkeit des Behandlers wecken. So berichten Mawardi et al. von Fistelbildungen mit purulenter Sekretion als einem Frühsymptom dieser Erkrankung [Mawardi et al., 2009]. Zusätzliche Befunde können Zahnschmerzen ohne erkennbare dentogene Ursachen, Knochen- und Kieferhöhlenschmerzen, Neuropathien [Assael, 2009] sowie Hyp-, An- oder Parästhesien sein [Otto et al., 2009; Young et al., 2008]. Radiologisch lässt sich eine bestehende BP-ONJ im Orthopantomogramm oder Zahnfilm anhand von nicht verheilenden Extraktionsalveolen diagnostizieren. Bei den sogenannten „persistierenden Alveolen“ fehlt jedes Anzeichen einer Heilungstendenz, wie der Abbau der Lamina dura und die Bildung von

1. Einführung

Geflechtknochen [Grötz et al., 2006]. Gelegentlich lassen sich mitunter röntgenologisch mögliche Frühzeichen einer BP-ONJ erkennen. Diese können Osteolysen, Osteosklerosen, subperiostale Knochenappositionen sowie eine Erweiterung des Parodontalspaltes umfassen [Marx, 2007]. Bildgebende Verfahren wie MRT, CT und Knochenszintigraphie werden daher als adäquate Methoden in der Diagnostik und Verlaufskontrolle der BP-ONJ angesehen [Arce et al., 2009; AWMF, 2011].

Gegenstand der Diskussion ist zudem eine mögliche Korrelation zwischen dem Serum-CTX (sCTX) – einem Knochenresorptionsmarker (siehe Abschnitt 1.3), welcher eine hohe Sensitivität und Spezifität für einen erhöhten Knochenabbau aufweist – und dem Schweregrad der BP-ONJ [Baim et al., 2009]. Das c-terminale Telopeptid des Kollagens Typ I verringert sich dramatisch in den Wochen und Monaten nach Beginn einer Therapie mit Bisphosphonaten und wurde lange bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose therapiebegleitend erfasst [Garnero et al., 1994]. Eine Korrelation zwischen sCTX und der Anzahl und Größe von BP-ONJ-Läsionen konnte noch nicht abschließend bewiesen werden [Bagan et al., 2008].

Da die Vielzahl möglicher Symptome die Diagnose erschweren kann, haben Ruggiero et al. 2006 erstmals eine Einteilung der BP-ONJ in verschiedene Schweregrade vorgenommen [Ruggiero et al., 2006], welche heute, in überarbeiteter Form, als Standardeinteilung gültig ist (siehe Tabelle 2) [AAOMS, 2009].

1.6 Inzidenz und Prävalenz der BP-ONJ

Die genaue Inzidenz der BP-ONJ ist trotz zahlreicher Berichte in der Literatur bislang unbekannt. Die Zahlen schwanken zwischen 0,01 Prozent und 15,4 Prozent [AAOMS, 2009]. Gerade im Hinblick auf die rasch wachsende Zahl der Dokumentationen erscheint es sinnvoll, die Anzahl der Erkrankten in Zusammenhang mit der jeweiligen Grunderkrankung und Einnahmeart des Wirkstoffes zu setzen.

Über das Risiko der Patienten, die an einer nicht-malignen Grunderkrankung – beispielsweise einer Osteoporose – leiden und deshalb vorwiegend mit oralen

1. Einführung

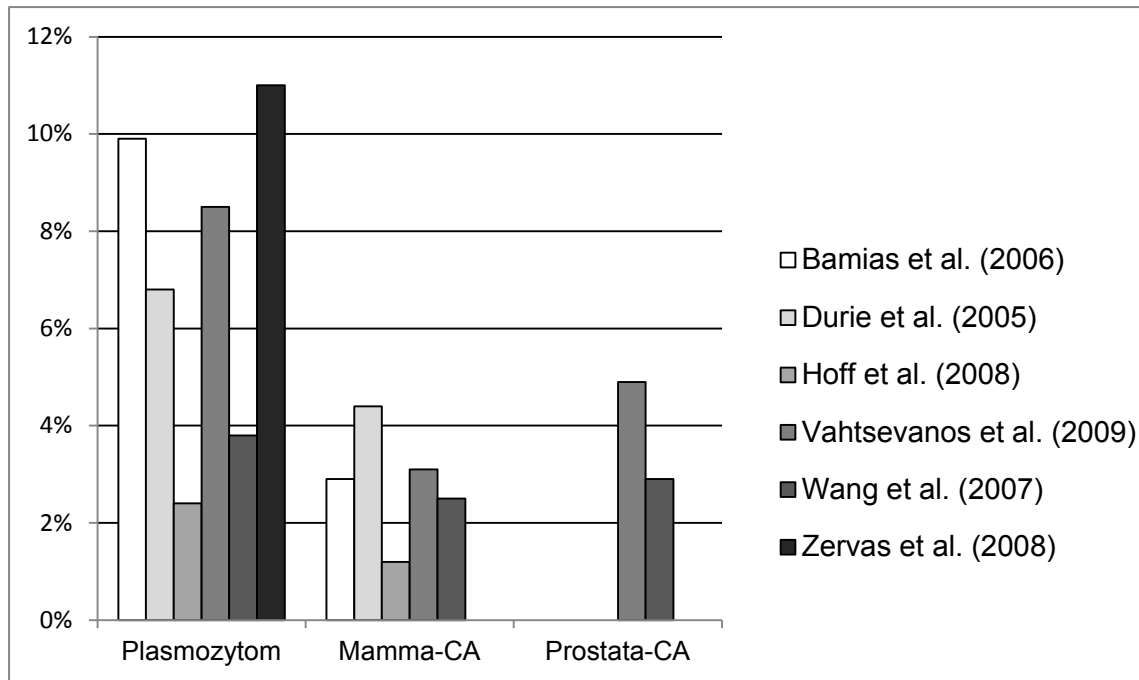


Abbildung 4: Inzidenz der BP-ONJ bei malignen Grunderkrankungen in Prozent [Bamias et al., 2006; Durie et al., 2005; Hoff et al., 2008; Vahtsevanos et al., 2009; Wang et al., 2007; Zervas et al., 2008]

Bisphosphonatpräparaten therapiert werden, letztendlich an einer BP-ONJ zu erkranken, liegen vergleichsweise wenig statistisch verwertbare Daten vor. Die Prävalenz wird bei dieser Erkrankung in der internationalen Literatur mit 0,01 bis 0,2 Prozent zitiert [Assael, 2009; Felsenberg et al., 2006; Lo et al., 2010; Mavrokokki et al., 2007]. Diese Angabe lässt darauf schließen, dass Erkrankungsrisiko und Häufigkeit der BP-ONJ hier generell um ein Vielfaches geringer sind, als bei den im Folgenden betrachteten malignen Grunderkrankungen mit gleichzeitig überwiegend intravenöser Applikation des Wirkstoffes. Für diese Gruppe scheint statistisch die geringste Inzidenz der BP-ONJ bei Patienten mit Mammakarzinom vorzuliegen: der Durchschnitt der Angaben liegt bei ca. 3,7 Prozent [Bamias et al., 2005; Dimopoulos et al., 2006; Durie et al., 2005; Fehm et al., 2009; Hoff et al., 2008; Ortega et al., 2006; Vahtsevanos et al., 2009; Walter et al., 2009; Wang et al., 2007].

Demgegenüber liegen die durchschnittlichen Angaben für die Inzidenz bei Patienten mit einem Prostatakarzinom bei etwa 7,4 Prozent [Bamias et al., 2005; Durie et al., 2005; Vahtsevanos et al., 2009; Wang et al., 2007].

Ist ein Multiples Myelom die Indikation für eine Bisphosphonattherapie, so weist die Literatur die für die kasuistische Betrachtung höchste Rate an

1. Einführung

Kiefernekrosen auf: im Durchschnitt 8,4 Prozent (siehe Abbildung 4) [Bamias et al., 2005; Cetiner et al., 2009; Durie et al., 2005; Hoff et al., 2008; Vahdsevanos et al., 2009; Wang et al., 2007; Zervas et al., 2006].

Die BP-ONJ wird seit neun Jahren in der internationalen Fachwelt intensiv diskutiert. Daher sind Daten aus klinischen Langzeitstudien noch rar. Viele der zitierten Literaturangaben sind bereits bald nach der Erstbeschreibung durch Marx 2003 veröffentlicht worden. Lediglich einen kurzen Beobachtungszeitraum abbildend, ist anzunehmen, dass sie die Inzidenz und Prävalenz der BP-ONJ eher unter- als überschätzen. Randomisierte Langzeitstudien werden in Zukunft helfen, die Häufigkeit der Erkrankung detaillierter darstellen zu können. So zeigten aktuelle Studien, dass die Prävalenz bei oraler Bisphosphonatgabe mit bis zu 7,8 Prozent um ein Vielfaches höher liegen kann, als bislang angenommen [Otto et al., 2011; Sedghizadeh et al., 2009].

1.7 Theorien zur Pathogenese der BP-ONJ

Die zentrale Frage bei dieser Erkrankung ist, warum – bis auf wenige Ausnahmen [Polizotto et al., 2006] – fast ausschließlich die beiden Kieferknochen betroffen sind, nicht aber andere Teile des Skeletts. Embryologische Faktoren wie die desmale Ossifikation der Kiefer scheinen keine Rolle zu spielen, da andere Knochen des Viszerokraniums wie das Os temporale oder zygomaticum zwar auch desmal ossifizieren, aber bislang keine Fälle einer Osteonekrose unter Bisphosphonattherapie an diesen Knochen bekannt sind [Novince et al., 2009].

Eine Hypothese besagt, dass die Hemmung des „Knochen-Turnovers“, sowohl Ursache als auch Ausgangspunkt für die BP-ONJ sind. Marx formulierte 2005 die These, dass die mit der großzügigen maxillomandibulären Vaskularisation einhergehende, sehr hohe Konzentration an Bisphosphonaten in der Region, die Anlagerung und Sedimentation des Wirkstoffs bedinge [Marx et al., 2005]. Zusätzlich sei an manchen Kieferstellen wie dem Alveolarfortsatz die Umbaurate deutlich erhöht, wozu chronische Entzündungen des Parodontiums, zahnärztlich-chirurgische Eingriffe und eine oft nur dünne Mukosa beitragen. Die angelagerten, inaktiven Bisphosphonate würden kontinuierlich wieder

1. Einführung

freigesetzt und so ihre toxische Wirkung entfalten können. So sei das Auftreten von ONJ limitiert auf die Kieferknochen als direkte Folge der Hemmung des Knochenumbaus durch die Bisphosphonate erklärbar.

Gestützt wird diese Theorie durch die Tatsache, dass bei Patienten unter einer Bisphosphonattherapie die primäre Frakturheilung durch Kallusbildung gestört ist, wobei sich ein irregulär geformter Geflechtknochen ausbildet [Matos et al., 2010]. Die ungünstige Prognose der Knochenregeneration im Skelett kann auf die Reparaturvorgänge im Kiefer nach einer Extraktion übertragen werden. Sie simuliert ein wahrscheinliches Szenario für die Entstehung einer BP-ONJ.

Dementgegen steht die Tatsache, dass bislang noch nicht bewiesen wurde, dass Bisphosphonate den Knochenstoffwechsel so beeinflussen, dass der Knochen adynamisch wird und schließlich seine Reaktionsfähigkeit auf äußere Reize verliert [Silverman et al., 2009]. Chapurlat et al. konnten z.B. zeigen, dass es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Anzahl skelettaler Mikrofrakturen bei Frauen in den Wechseljahren und einer Vergleichsgruppe mit dreijähriger Bisphosphonattherapie (oral und intravenös) gab [Chapurlat et al., 2007]. Da nicht im gesamten Ober- und Unterkiefer die durch Messung der Osteozytenviabilität bestimmbare Knochenumbaurate erhöht ist, kann für die Mandibula – der Prädilektionsstelle für Osteonekrosen – nicht befriedigend geklärt werden, in welchem Zusammenhang das Auftreten einer BP-ONJ mit einer erhöhten Umbaurate an der Stelle der Nekrose steht [Novince et al., 2009].

Wegweisend für das Verständnis des „Knochen-Turnovers“ und der Interaktion beteiligter Zellen war die Entdeckung des osteoblastären „Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand“ (RANKL), der als Signalüberträger von Osteoblasten zu Osteoklasten gilt [Wong et al., 1997]. Sowohl Intensität als auch Quantität des Knochenabbaus steuert Osteoprotegerin (OPG), das gebunden an das präosteoklastäre RANK die Entwicklung zum fertigen Osteoklasten verhindert (siehe Abschnitt 1.3). Neuere Medikamente wie Denosumab (Handelsname: Prolia ®) sind hochselektiv für RANK. Es handelt sich um einen monoklonalen IgG2-anti-RANKL-Antikörper, der noch spezifischer als OPG, den Knochen-Turnover zu modulieren vermag. Da bei

1. Einführung

diesem Wirkstoff schon Berichte über Osteonekrosen der Kiefer veröffentlicht wurden [Taylor et al., 2010], scheint die Hemmung der Knochenumbaurate durchaus eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der BP-ONJ einzunehmen. Histologisch nachgewiesene Knochennekrosen bei intakter Schleimhaut unterstützen diese Theorie zusätzlich [Junquera et al., 2008].

Die Hypothesen, die den Knochen als Ausgangspunkt einer BP-ONJ sehen, subsummieren unter dem Begriff der „Inside-Out-Theorie“ [Silverman et al., 2009].

Nach der „Outside-In-Theorie“ ist hingegen die Gingiva Entstehungsort der Erkrankung [Silverman et al., 2009]. Gut dokumentiert sind Schleimhautulzerationen im oberen Verdauungstrakt einschließlich der Mundhöhle als typische Nebenwirkung in klinisch relevanter Dosis oral verabreichter Bisphosphonate [Gonzalez-Moles et al., 2000]. Ihre Inhibition der Proliferation von Epithelzellen der Mundschleimhaut wurde durch Landesberg et al. dargelegt [Landesberg et al., 2008]. Daraus lässt sich ableiten, dass bestehende Gingivadefekte, wie z.B. Prothesenulcera, PA-Läsionen oder auch Wunden nach oralchirurgischen Eingriffen, eine Rolle bei der Entstehung einer BP-ONJ spielen können.

Auch die in der Mundhöhle vergleichsweise häufig auftretenden Infektionen, z.B. marginale und apikale Parodontitiden, sowie tiefe kariöse Läsionen, werden schlüssig als Auslöser der BP-ONJ diskutiert [Marx et al., 2005]. Die histologische Analyse infizierten Knochenmaterials aus ONJ-Läsionen konnte Bakteriengattungen wie *Actinomyces*, *Eikenella* und *Moraxella* in großer Häufigkeit nachweisen. Dabei blieb ungeklärt, ob die physiologisch in der Mundhöhle vorkommenden Bakterien einen primären oder einen sekundären Effekt in der Pathogenese einer BP-ONJ darstellen [Hansen et al., 2006].

Neben indirekten werden auch direkte Wirkungen der Bisphosphonate auf immunkompetente Zellen geschildert. So unterbinden sie die gesamte zirkulierende Lymphozytenpopulation, insbesondere die T-Zell-Aktivierung und -Proliferation [Milhaud et al., 1983; Sansoni et al., 1995]. Zusätzlich lässt sich eine erhöhte Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen antigenpräsentierender Zellen nach Aminobisphosphonatgabe feststellen.

1. Einführung

Lesclous et al. postulieren deshalb die Hypothese der BP-ONJ als infektionsassoziiertem Prozess [Lesclous et al., 2009]. Sie fanden eine hohe Korrelation zwischen der Anzahl von Entzündungszellen und dem klinischen Schweregrad der BP-ONJ, manifestiert in entzündlichen Reaktionen der umliegenden Gebiete. Daraus schlossen sie, dass sich die BP-ONJ zentrifugal, d.h. vom Entstehungsort weg immer weiter in den Knochen und die Mukosa, ausbreite.

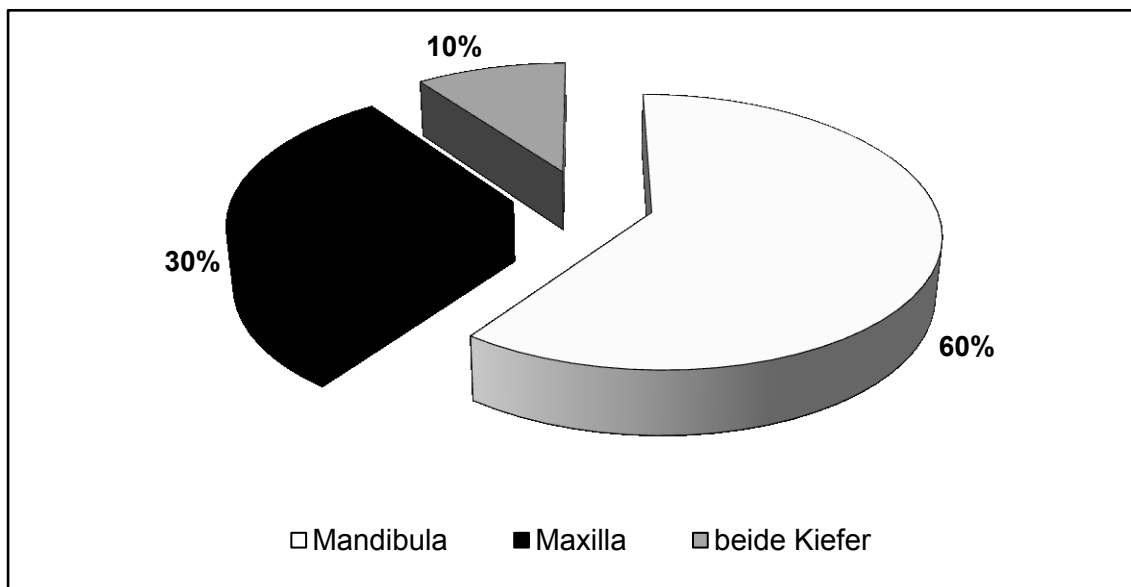


Abbildung 5: Ungefähre Häufigkeitsverteilung der BP-ONJ bezogen auf die Kieferknochen in Prozent

Ebenso naheliegend ist die Darstellung, die Pathogenese der BP-ONJ würde durch die infolge der Bisphosphonatgabe beeinträchtigte Blutversorgung initiiert [Marx et al., 2005]. Verschiedene Quellen zeigen, dass über 60 Prozent der Krankheitsfälle in der im Vergleich zur Maxilla schlechter durchbluteten Mandibula auftreten, 26 bis 35 Prozent entfallen auf die Maxilla und weniger als 10 Prozent auf beide Kiefer simultan (siehe Abbildung 5) [Estilo et al., 2008; Filleul et al., 2010; Woo et al., 2006]. Allerdings wurden mittels histopathologischer Analysen von ONJ-Biopsien Stenosen, die diese Theorie stützen würden, ausgeschlossen [Hansen et al., 2007]. Es stellt sich die Frage, ob die hier zugrunde liegende Stagnation der Angiogenese nicht als sekundärer Effekt der Knochenumbauhemmung anzusehen ist [Allen, 2009]. Die Rolle einer unterbundenen bzw. verlangsamten Gefäßneubildung ist für die Entstehung

1. Einführung

einer BP-ONJ keinesfalls zu unterschätzen, da auch bei anderen Angiogeneseinhibitoren mit ähnlicher Potenz Osteonekrosen der Kiefer aufgetreten sind. So wurden im Jahr 2008 drei Fälle publiziert, bei denen eine ONJ infolge der Applikation des monoklonalen Antikörpers Bevacizumab auftrat [Estilo et al., 2008; Greuter et al., 2008].

Ein neuer Erklärungsansatz wurde 2010 von Otto et al. erarbeitet [Otto et al., 2010]. Dieser führt die o.g. Theorien in einer Kaskade zusammen: Infolge von Infektionen oder chirurgischen Eingriffen entstehe demnach ein saures Milieu, das die Freisetzung von Bisphosphonaten fördere [Sato et al., 1991]. Durch die Reduktion des pH-Wertes im Gewebe komme es neben der Ablösung bei den stickstoffhaltigen Bisphosphonaten zusätzlich zu einer protonierten Aktivierung

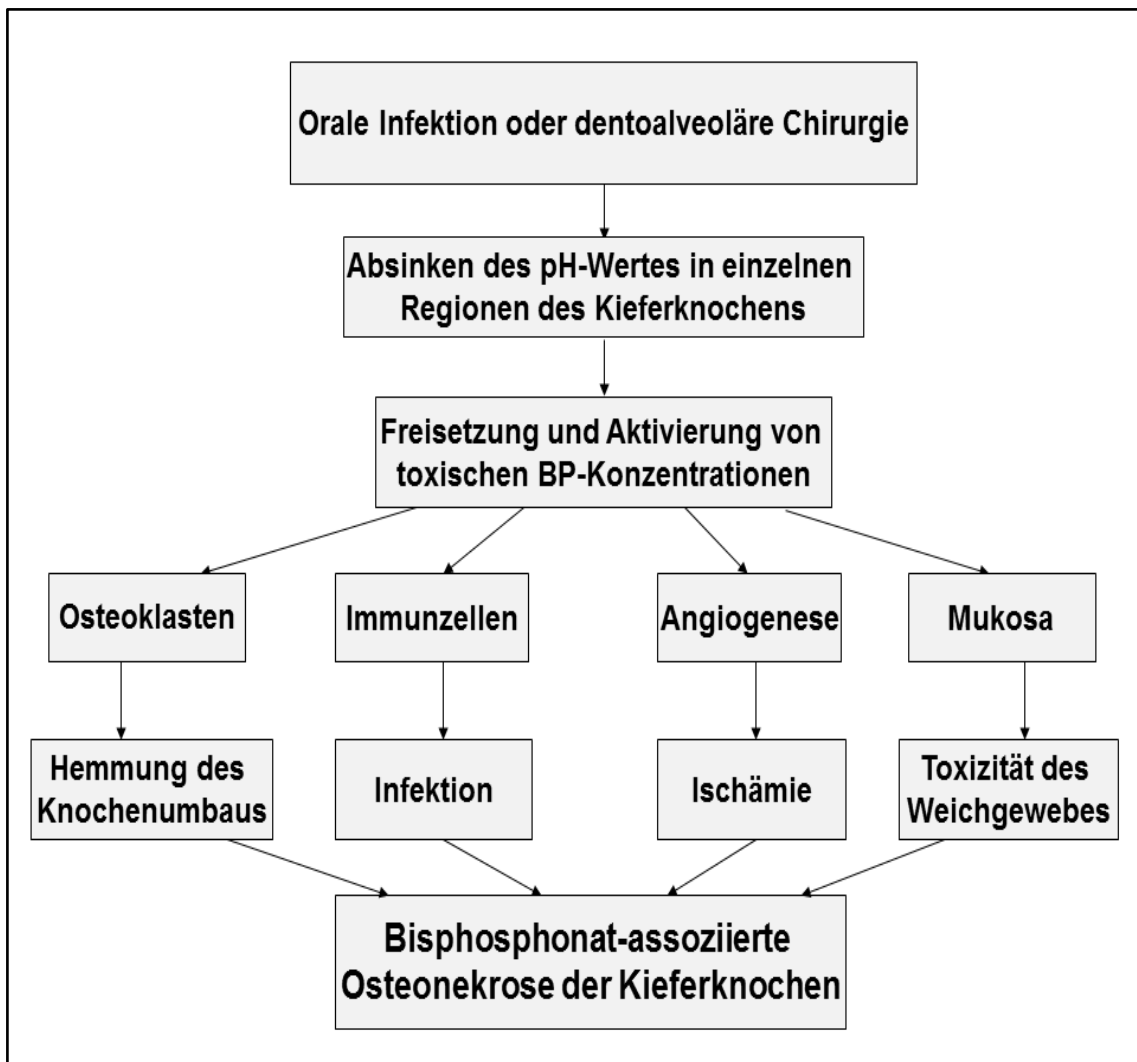


Abbildung 6: Erklärungsmodell der Pathogenese der BP-ONJ [Otto et al., 2010]

1. Einführung

von stickstoffhaltigen Gruppen wie NH_2 oder NH^{4+} und damit zu einer Transformation der Derivate. Auf potentiell toxische Konzentrationen gesteigert, könnten die genannten Mechanismen [Nancollas et al., 2006; Rogers et al., 2000; Russel et al., 2008] ausgelöst werden und interagierend zu einer Osteonekrose führen (siehe Abbildung 6). Aus diesem Schaubild wird die strukturelle Multifaktorialität der BP-ONJ ersichtlich. Für ein besseres Verständnis der Gewichtung der pathogenen Faktoren, die die BP-ONJ auslösen und unterhalten, sind weitere Untersuchungen notwendig.

1.8 Risikofaktoren

Die Betrachtung der BP-ONJ als multifaktorielle Erkrankung, hat zur Diskussion der sie begünstigenden Ursachen und Umstände geführt.

Die meisten BP-ONJ-Fälle traten infolge intravenöser Applikation auf, welche daher als ein Risikofaktor anzusehen ist. Allerdings haben sich Infusion bzw. Injektion von Pamidronat und Zoledronat, den potentesten Bisphosphonaten, als standardisierte Darreichungsformen etabliert. Mehrere Autoren weisen auf einen deutlichen Zusammenhang zwischen Therapiedauer, Anzahl der Medikationszyklen und Entstehung einer BP-ONJ hin [Cetiner et al., 2009; Durie et al., 2005; Fehm et al., 2009; Woo et al., 2006]. Wie bereits unter 1.6 ausgeführt, scheint das Risiko von der Art der malignen Grunderkrankung abzuhängen. Demnach haben Patienten, die unter einem Multiplen Myelom leiden, unter Bisphosphonatgabe ein deutlich höheres Risiko an der BP-ONJ zu erkranken, als die von anderen malignen Grunderkrankungen Betroffenen, obwohl derselbe Wirkstoff angewendet wurde [Bamias et al., 2005; Jung et al., 2010; Vahtsevanos et al., 2009; Wang et al., 2007].

Unabhängig von der Darreichungsform des Medikaments übertrifft die Inzidenz infolge von Schleimhautverletzungen (Extraktionen, Prothesenulcera und Parodontitiden) die der Vergleichsgruppe um ein Siebenfaches [Badros et al., 2006; Hoff et al., 2008; Malden et al., 2009]. Hoff et al. und Assael geben für oralchirurgische Eingriffe bei intravenöser und oraler Bisphosphonatgabe sogar noch einen weitaus höheres Risiko an [Assael, 2009; Hoff et al., 2008].

Weitere bislang in der Literatur veröffentlichte Risikofaktoren sind multiple Co-

1. Einführung

Medikationen bei der Therapie der Grunderkrankung – beispielsweise mit Angiogenesehemmern [Aragon-Ching et al., 2009; Christodoulou et al., 2009] oder Cortikosteroiden [Estilo et al., 2008], die das Erkrankungsrisiko um bis zu 400 Prozent steigern können.

Statistiken zeigen, dass Raucher ein erhöhtes Risiko haben, an einer BP-ONJ zu erkranken, welches auf die negativen Effekte des Nikotins auf die Wundheilung nach Traumata im Mund zurückgeführt wird [Wessel et al., 2008]. Das Neurotoxin Nikotin induziert reflektorische Vasospasmen sowie Arteriosklerose, wodurch die Durchblutung reduziert und Ischämien im Wundgebiet hervorgerufen werden. Zusätzlich verstärkt es die Adhäsion von Blutplättchen an den Gefäßwänden, weshalb es vermehrt zu thrombotischen Gefäßverschlüssen und dadurch ebenfalls zu Ischämien kommen kann. Auch die Proliferation und Migration von Fibroblasten, roten Blutkörperchen und Makrophagen in das Wundgebiet wird durch Nikotin gehemmt [Silverstein, 1992].

Zu den Risikofaktoren zählen zudem Fettleibigkeit (BMI>30), weibliches Geschlecht und fortgeschrittenes Alter, auch wenn dieses noch nicht abschließend belegt wurde [Estilo et al., 2008; Sarasquete et al., 2009; Wessel et al., 2008]. Die höhere Quote weiblicher Patienten mit BP-ONJ lässt sich auf die geschlechtsspezifisch deutlich erhöhte Inzidenz einiger Grunderkrankungen, wie der postmenopausalen Osteoporose oder des Mammakarzinoms zurückführen.

Der Einfluss genetischer Risikofaktoren auf die Entstehung einer BP-ONJ – wie der hereditäre Polymorphismus des CYP2C8-Gens, dessen proteinäres Transkript den hepatischen Metabolismus verschiedener Medikamente befördert – ist Gegenstand der aktuellen Forschung [English et al., 2010; Sarasquete et al., 2009].

1.9 Prophylaxe

Da der Nutzen der Bisphosphonate für eine steigende Anzahl von Patienten unbestritten ist, stellt sich die Frage, ob bereits die Entstehung der BP-ONJ durch präventive Maßnahmen verhindert werden kann.

1. Einführung

Allgemein anerkannt ist die Forderung, die Patienten, welche mit Bisphosphonaten behandelt werden sollen, einer zahnärztlichen Kontrolle zu unterziehen. Zerstörte Zähne sollten entfernt und bestehende Entzündungsherde oder Ursachen für mögliche Traumata durch geeignete Maßnahmen saniert werden. Der Beginn der Bisphosphonattherapie sollte dabei – soweit medizinisch zu verantworten – aufgeschoben werden, bis die Mukosa an allen Stellen völlig verheilt ist [AAOMS, 2009; Marx, 2007].

Nach Beginn der Medikation muss ein engmaschiger Recall mit radiologischer Kontrolle eingehalten werden, um bei Bedarf frühzeitig einschreiten zu können [AAOMS, 2009]. Zusätzlich sollte bei allen betroffenen Patienten eine sehr gute Mundhygiene mit regelmäßiger Plaquekontrolle etabliert werden, um eine Infektionsgefahr von Anfang an zu minimieren [Rayman et al., 2009].

Untersuchungen zeigen, dass die Patientengruppe, welche präventiv behandelt wurde, einem signifikant geringeren Risiko ausgesetzt ist, als eine nicht behandelte Vergleichsgruppe. Die Inzidenz sinkt gemäß Ripamonti et al. bei Patienten mit maligner Grunderkrankung von 3,2 auf 1,3 Prozent [Ripamonti et al., 2009]. Dimopoulos et al. beschreiben ähnliche Erfolgsraten: Nach ihren Berichten sank die Inzidenz der BP-ONJ sogar auf 25 Prozent des Ausgangswertes [Dimopoulos et al., 2009].

In Fällen, in denen trotz Prophylaxe ein zahnärztlicher Eingriff notwendig wird, muss je nach Einnahmeart in zwei Risikogruppen unterschieden werden. Bei Patienten, welche den Wirkstoff intravenös verabreicht bekommen, sollte von allen invasiven Maßnahmen am Kieferknochen – wie Extraktionen, parodontalchirurgischen Interventionen, Implantationen oder Augmentationen – abgesehen werden. Die orale Bisphosphonatverabreichung ermöglicht bei Infektionen moderate chirurgische Eingriffe wie Extraktionen und Inzisionen, wobei der Patient über das Risiko der beeinträchtigten Knochenheilung informiert werden sollte [AAOMS, 2009; Marx, 2007]. Andere zahnmedizinische Eingriffe wie prophylaktische Maßnahmen, konservative und endodontische Behandlungen, sowie die Eingliederung von festsitzendem Zahnersatz können in beiden Risikogruppen ohne Auftreten einer BP-ONJ durchgeführt werden. So wird empfohlen, zerstörte Zähne zu dekapitieren und verbleibende Wurzeln

endodontisch zu versorgen.

Ein von manchen Autoren angedachtes Ab- oder Aussetzen der Bisphosphonatmedikation [Ho et al., 2008; Marx, 2007; Vieillard, 2008] ist aus allgemeinmedizinischen Gründen nicht immer möglich, weshalb ein neuer Ansatz in der Prävention der BP-ONJ entwickelt und in ersten Fallbeispielen getestet wurde [Oizumi et al., 2010]. Die Mehrzahl der Erkrankungen steht bekanntermaßen im Zusammenhang mit den potenteren, stickstoffhaltigen Bisphosphonaten, welche in der Therapie von malignen Grunderkrankungen eingesetzt werden und deshalb oft nicht entfallen können. Wird zusätzlich zu einem stickstoffhaltigen Bisphosphonat das stickstofffreie Etidronat verabreicht, lagert es sich vermehrt im Knochen an und verdrängt das stickstoffhaltige von dort (kompetitiver Agonismus). Zusätzlich mindert es die toxische Aktivität, wodurch es seltener zu Infektionen und Nekrosen kommt [Yamaguchi et al., 2010].

Ein neuer Ansatz in der Prävention der BP-ONJ ist möglicherweise in dem förderlichen Einfluss erhöhter Bewegungsintensität auf den Knochenstoffwechsel, beispielsweise bei sportlicher Betätigung, zu finden. Angesichts der etablierten Empfehlung, dass Osteoporosepatienten eine ausreichende körperliche Ertüchtigung zur Ausbildung eines dichten Knochens angeraten wird [Iwamoto et al., 2009], werden zukünftige Untersuchungen vorrausichtlich Aufschluss darüber geben, ob sich daraus auch ein Benefit für Patienten unter Bisphosphonattherapie ableiten lässt – sofern sie auf Basis ihrer Grunderkrankungen zu sportlicher Betätigung in der Lage sind.

1.10 Therapie der BP-ONJ

Da die Pathogenese der BP-ONJ noch nicht vollständig verstanden ist, weswegen verschiedene Erklärungsansätze existieren, liegen zahlreiche Vorschläge zur Therapie dieser Erkrankung vor. Um den damit konfrontierten Behandlern in diesem Zusammenhang Hilfestellung zu geben, haben Fachgesellschaften Leitlinien erstellt. Diese verdichten den prozeduralen Konsens in der Therapie der BP-ONJ und formulieren exakte Vorgaben zu diesem Krankheitsbild. Allgemeine Klarheit herrscht demnach darüber, dass es

1. Einführung

bei Patienten mit einer etablierten BP-ONJ zuerst einer analgetischen sowie antiinfektiösen Therapie bedarf, um die Symptome zu lindern. Zusätzlich muss der nekrotische Knochen operativ entfernt werden.

Grundsätzlich wird die Therapie der BP-ONJ in konservative und chirurgische Maßnahmen unterteilt. Die deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) empfiehlt in einer wissenschaftlichen Stellungnahme aus dem Jahr 2006 den Versuch einer konservativen Behandlung mit Antibiotika und lokaler Revision oder langfristiger, offener Nachbehandlung. Bei Nichterfolg oder bei höheren Schweregraden soll chirurgisch interveniert werden [DGZMK, 2006].

Ähnliche Maßnahmen werden von der AAOMS als Standardvorgehen vorgegeben. Sie veröffentlichte 2009 ein auf ihrem Staging basierendes, auf den jeweiligen Erkrankungslevel abgestimmtes Behandlungsregime der BP-ONJ, das, je nach Stadium der Erkrankung, konservative und chirurgische

<u>Behandlungsstrategien der BP-ONJ</u>	
<u>Risikokategorie:</u>	<ul style="list-style-type: none">▪ Aufklärung des Patienten▪ Sonst keine Behandlung notwendig
<u>Stadium 0:</u>	<ul style="list-style-type: none">▪ Analgetika▪ Antibiotika
<u>Stadium I:</u>	<ul style="list-style-type: none">▪ Antibakterielle Mundspüllösungen▪ Aufklärung des Patienten▪ Entscheidung über Bisphosphonatkarenz▪ Vierteljährlicher Recall
<u>Stadium II:</u>	<ul style="list-style-type: none">▪ Antibakterielle Mundspüllösungen▪ Antibiotika▪ Analgetika▪ Oberflächliche Wundausschneidung
<u>Stadium III:</u>	<ul style="list-style-type: none">▪ Antibakterielle Mundspüllösungen▪ Antibiotika▪ Chirurgische Wundausschneidung / Resektion▪ Palliative Maßnahmen

Tabelle 3: Katalog der Behandlungsstrategien der BP-ONJ [Ruggiero et al, 2009]

1. Einführung

Maßnahmen umfasst [AAOMS, 2009] (siehe Tabelle 3).

Nach dieser Richtlinie werden die Stadien 0 und I ausschließlich konservativ therapiert. Die dabei empfohlenen Maßnahmen umfassen die Anwendung von antibakteriellen Mundspüllösungen, beispielsweise einer 0,12-prozentigen Chlorhexidin-Lösung¹, oralen Antibiotika und eine vorsichtige Dekortikation des betroffenen Abschnittes. Außerdem sollte ab dem Stadium I ein Absetzen der Medikation mit Bisphosphonaten, soweit allgemeinmedizinisch zu vertreten, erwogen werden.

Die chirurgische Therapie wird nach den Richtlinien der AAOMS erst ab dem Stadium II angewandt. Sie umfasst eine Nekrektomie der betroffenen Stelle mit anschließender plastischer Deckung.

Ab dem Stadium III ist nach der AAOMS zusätzlich zu den chirurgischen Maßnahmen eine palliative Langzeittherapie mit Analgetika indiziert, um die Lebensqualität der betroffenen BP-ONJ-Patienten zu steigern.

Unabhängig von diesem Vorgehen liegen auch erste Ergebnisse anderer Behandlungsansätze vor. So wird die Anwendung einer hyperbaren Sauerstofftherapie – die seit Jahren zusätzlich zur antimikrobiellen Behandlung und chirurgischen Interventionen bei der in der klinischen Symptomatik der BP-ONJ ähnlichen Osteoradionekrose eingesetzt wird – kontrovers diskutiert [Freiberger, 2009; Marx, 2007]. Diese Methode beruht allerdings auf der Ausnutzung eines Sauerstoffgradienten, welcher bei der BP-ONJ nur schwach ausgeprägt ist [Marx, 2007]. Infolgedessen ist der Nutzen dieser Anwendung umstritten und ihre Indikation in der BP-ONJ-Therapie nicht gegeben [AAOMS, 2009].

Eine weitere Option in der BP-ONJ-Therapie besteht nach ersten Fallberichten in der Abtragung der Läsionen mit Lasern verschiedener Wellenlängen. Lasern mit geringer Intensität wird dabei ein biostimulierender Effekt auf orale Gewebe zugerechnet [Stein et al., 2005; Vescovi et al., 2008].

Insbesondere der ER:YAG-Laser soll mit einer Wellenlänge von 2.940 Nanometern eine positive Wirkung sowohl auf Hart-, als auch auf Weichgewebe

¹ Chlorhexidin 0,12% ist von der Food and Drug Administration (FDA) für die USA in dieser Konzentration als Mundspüllösung zugelassen. In Deutschland sind Konzentrationen von 0,1% und 0,2% für diesen Anwendungsbereich verbreiteter.

1. Einführung

entfalten, da er in hohem Maße von Wasser absorbiert werden kann [Angiero et al., 2009; Hale et al., 1973].

Die oben genannten Therapieverfahren sind bislang nur in Einzelfällen beschrieben. Resultierend sollte im wissenschaftlichen Diskurs zukünftig ein Hauptaugenmerk darauf liegen, empirisch herauszustellen, welche Maßnahmen den größten Benefit für betroffene Patienten beinhalten.

1.11 Fragestellungen dieser Dissertation

In den bislang veröffentlichten Arbeiten zur BP-ONJ stand die Mehrzahl der Fälle in Zusammenhang mit einer malignen Grunderkrankung. Nur wenige Arbeiten beschäftigen sich mit dieser Erkrankung in Assoziation mit einer Osteoporose, wie Filleul et al. in ihrer Übersichtsarbeit zeigen konnten [Filleul, 2010].

In der aktuell von Otto et al. zu diesem Zusammenhang publizierten Multicenterstudie mit elf teilnehmenden Kliniken und Zentren ist die Universitätsklinik der Philipps-Universität Marburg mit 5 von 37 Fällen vertreten [Otto et al., 2011]. Da für diese Studie nur Behandlungen in der Marburger Universitätsklinik berücksichtigt wurden, ist unklar, ob die genannten Zahlen die reale Inzidenz der Erkrankung in Zusammenhang mit der Osteoporose als Grunderkrankung wiedergeben.

Deshalb hat die vorliegende Arbeit zum Ziel, die spezifische Inzidenz der BP-ONJ auf Basis einer Osteoporose für den Landkreis Marburg-Biedenkopf im Jahr 2009 zu ermitteln.

Grundlegend soll dazu zunächst der Kenntnisstand der Zahnärzte im Untersuchungsgebiet über die Behandlung von Patienten mit manifester BP-ONJ oder unter Bisphosphonattherapie überprüft werden. Ein Fokus liegt dabei auf der Frage, ob hier die existierenden wissenschaftlichen Leitlinien Beachtung finden.

Daher ist es Ziel der vorliegenden Arbeit, die folgenden Fragestellungen zu beantworten:

1. Einführung

1. Wie hoch ist die Inzidenz bzw. Prävalenz der BP-ONJ im Landkreis Marburg-Biedenkopf im Jahr 2009, wenn eine Osteoporose die Indikation für die Bisphosphonattherapie ist?
2. Wie hoch ist der Anteil der BP-ONJ-Fälle, die mit einer Osteoporose assoziiert sind, an der Gesamtzahl aller gemeldeten Fälle?
3. Nach welchem Therapieschema werden betroffene Patienten mit einer BP-ONJ explizit behandelt?
4. Inwiefern finden wissenschaftliche Leitlinien bei der Behandlung von Patienten unter einer Bisphosphonatmedikation im Landkreis Marburg-Biedenkopf Anwendung?
5. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von BP-ONJ-Fällen in einer Praxis und dem jeweiligen Therapiekonzept?
6. Wie kann die Anzahl der behandelten Patienten mit dem Therapiekonzept in Relation gesetzt werden?
7. In welcher Beziehung stehen Tätigkeitsschwerpunkt einer Praxis und angewandtes Therapiekonzept?
8. Welchen Einfluss hat die Zentralität Marburgs auf die Versorgung der Patienten im Gegensatz zum übrigen Landkreis?

2. Material und Methode

Zur Beantwortung dieser Fragestellungen wurde eine Umfrage unter den in insgesamt 129 Praxen niedergelassenen 166 Zahnärzten, Kieferorthopäden, sowie Oral- und MKG-Chirurgen im Landkreis Marburg-Biedenkopf durchgeführt. Zur Gewinnung der benötigten Daten wurde ein anonymisierter Fragebogen mit 15 Fragen konzipiert und mit einem Begleitschreiben (siehe Kapitel 9.1) inklusive frankiertem Rückumschlag an die im Untersuchungsgebiet ansässigen Zahnärzte versandt.

Aufbau des Fragebogens: Die Fragen 1. bis 7. dienten dabei der Eruiierung, ob die Studienteilnehmer im Jahr 2009 mit BP-ONJ-Fällen in ihrer Praxis konfrontiert waren und wenn ja, wie diese konsekutiv behandelt wurden. Nachfolgend wurden Verlauf und Ergebnis dieser Therapie dokumentiert. Vertiefend konnte mithilfe der Fragen 8. bis 11. ermittelt werden, wie das therapeutische Vorgehen der Studienteilnehmer war, z.B. wenn sich Patienten vor einer geplanten Bisphosphonattherapie zur risikoprofil-orientierten Sanierung in der Zahnarztpraxis vorstellten oder wenn eine bereits laufende orale oder intravenöse Bisphosphonattherapie in der Patientenanamnese festgestellt werden konnte. Weiterführend konnte mittels der Fragen 12. und 13. der Tätigkeitsschwerpunkt sowie das Patientenaufkommen der teilnehmenden Praxen festgestellt werden, wodurch Rückschlüsse bezüglich des angegebenen therapeutischen Vorgehens sowie der Anzahl an BP-ONJ-Fällen möglich wurden. Die letzte Frage diente der geographischen Einordnung der Teilnehmer in das Studiengebiet.

Zum Ausschluss von Doppelantworten wurde pro Praxis nur ein Fragebogen verschickt. Alternativ stand der Fragebogen unter www.bponj.de zur anonymen Beantwortung im Internet bereit. Hierbei wurde eine identische IP-Adresse als Ausschlusskriterium definiert.

Flankierend wurde den betreffenden Kollegen das Thema nochmals per Email, drei Wochen nach Absenden der Fragebögen, nahegebracht. Ein ergänzendes Referat anlässlich einer Kreisstellen-Fortbildung am 20.01.2011 konnte auf die Bedeutung der Mitarbeit der Zahnärzte im Landkreis Marburg-Biedenkopf hinweisen.

2. Material und Methode

Um die statistische Verwertbarkeit der Ergebnisse gewährleisten zu können, sollten in Absprache mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie (IMBE) Marburg mindestens 97 beantwortete Fragebögen zu Grunde gelegt werden, was einer Rücklaufquote von 75 Prozent entspräche.

Nach Rücksprache mit dem IMBE Marburg² wurden die gewonnenen Daten für die 1. bis 4. Fragestellung wegen der geringen Fallzahlen einer rein deskriptiven Auswertung unterzogen. Im Hinblick auf die Fragestellungen 5. bis 8. wurde der Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) beziehungsweise der Exakte Test nach Fisher angewandt. Um die empirisch gewonnenen Daten vollumfänglich analysieren zu können, wurden mit diesen Methoden die Verteilungseigenschaften der statistischen Grundgesamtheit ermittelt. Das Signifikanzniveau wurde auf fünf Prozent festgelegt. Dabei lieferte Fishers Exakter Test insbesondere bei Zellhäufigkeiten, die kleiner als fünf waren und bei denen der Chi-Quadrat-Test zu geringe Aussagekraft gehabt hätte, reliable Ergebnisse.

² Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, Bunsenstraße 3, D-35037 Marburg;
Leiter: Prof. Dr. Helmut Schäfer
Verantwortlicher Berater: Sebastian Irle

3. Ergebnisse

Nach Beendigung der Datensammlung konnten insgesamt 107 Fragebögen in die Auswertung einbezogen werden, sodass die geforderte Anzahl von 97 Rückläufern mit 107/129 (82,9%) übertroffen wurde.

3.1 Beschreibung des Befragtenkollektivs

Die Kollegen, die die oben genannten 107 eingegangenen Fragebögen ausgefüllt haben, bilden das Befragtenkollektiv der hier vorliegenden Inaugural-Dissertation.

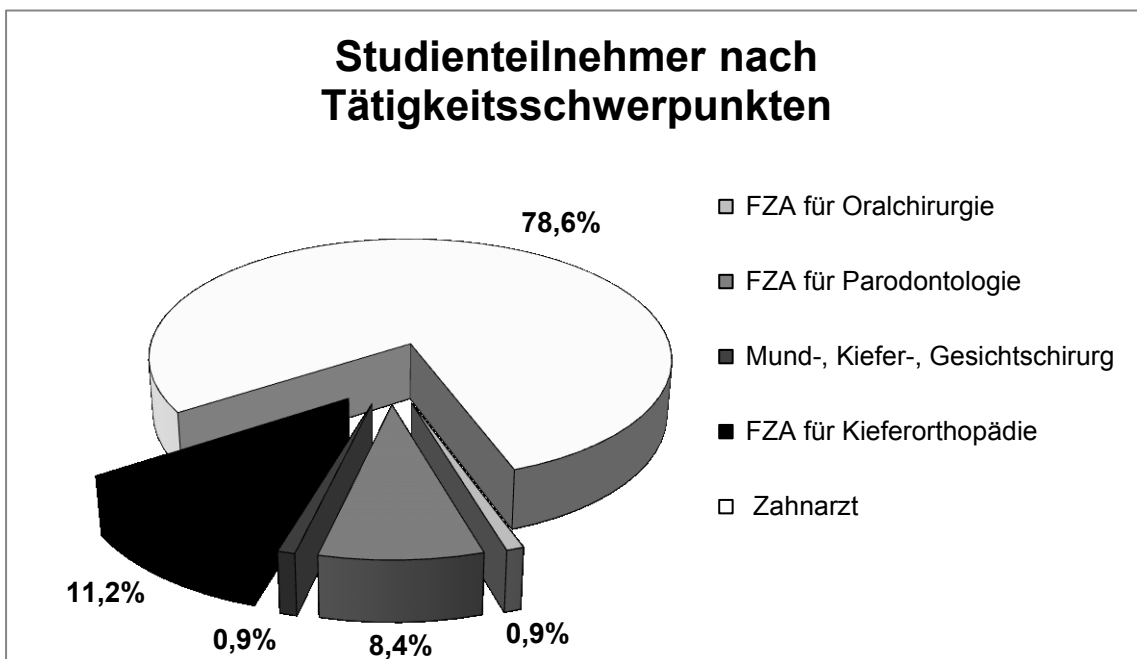


Abbildung 7: Tätigkeitsschwerpunkte der Studienteilnehmer in Prozent

Eine Auswertung in Bezug auf den Tätigkeitsschwerpunkt ergab, dass 9/107 Studienteilnehmer (8,4%) „Parodontologie“ als solchen angaben, jeweils 1/107 (0,9%) war „Oral-„ bzw. „Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurg“ und 12/107 Teilnehmer (11,2%) sind Fachzahnärzte für „Kieferorthopädie“. Keine nähere Spezialisierung gaben 84/107 Befragte (78,6%) an (siehe Abbildung 7).

Statistisch auffällig war, dass von 14 im Untersuchungsgebiet ansässigen Kieferorthopäden 12 an der Studie teilgenommen haben (85,7%). Eine höhere Teilnahmequote konnte nur in der Gruppe der Kollegen, welche keinen näheren

3. Ergebnisse

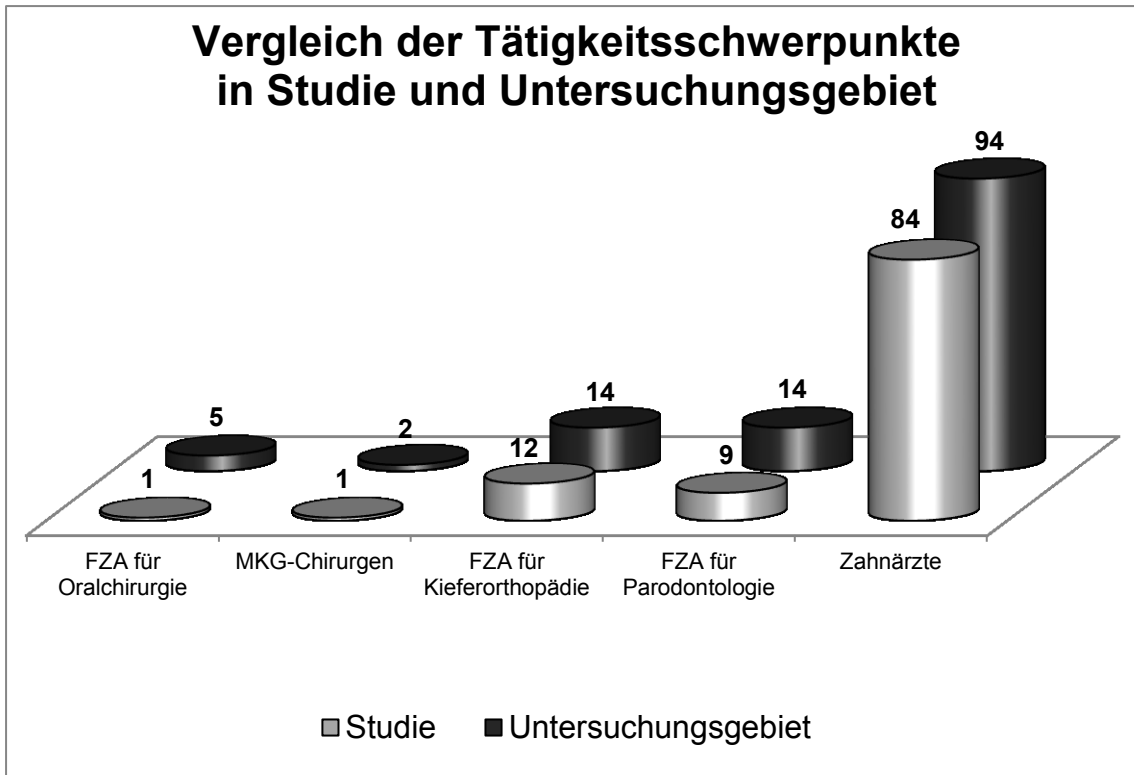


Abbildung 8: Anzahl der Studienteilnehmer nach ihren Tätigkeitsschwerpunkten im Vergleich zu den insgesamt im Untersuchungsgebiet ansässigen Zahnärzten

Tätigkeitsschwerpunkt angegeben hatten, erreicht werden: hier beteiligten sich 84/94 (89,4%) an der Untersuchung. Die Beteiligung aller anderen Fachzahnarztgruppen lag – teilweise deutlich – darunter: kamen die Fachzahnärzte für Parodontologie noch auf eine Teilnahmequote von 64,3% (9/14), lag die der MKG-Chirurgen bei 50% (1/2). Eine noch geringere

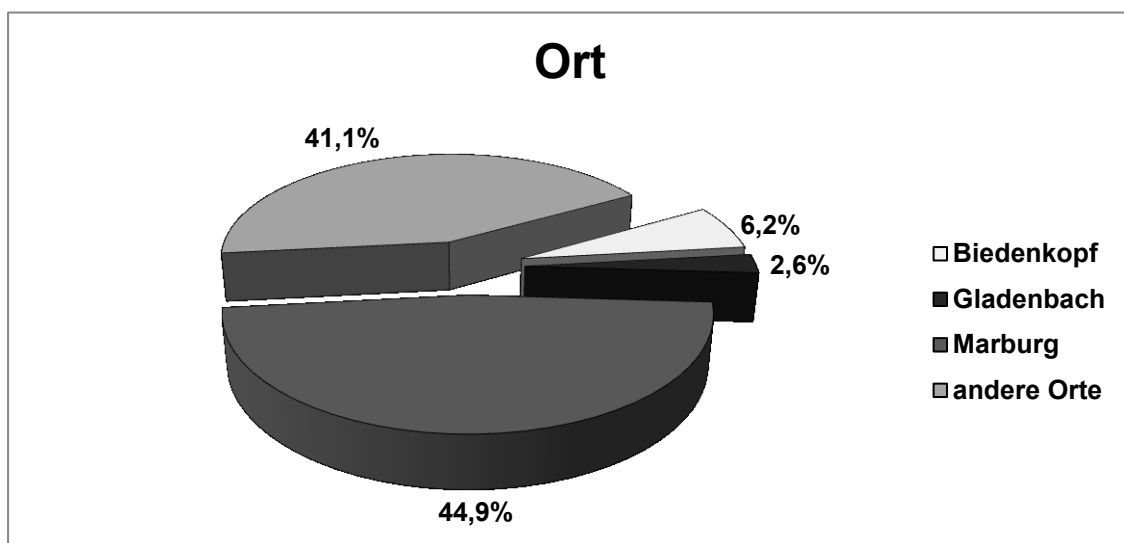


Abbildung 9: Geographische Verteilung der Studienteilnehmer im Untersuchungsgebiet

3. Ergebnisse

Beteiligung wies die Gruppe der im Untersuchungsgebiet ansässigen Oralchirurgen auf, hier antwortete nur 1/5 Kollege (20%) (siehe Abbildung 8).

Als Praxisstandort nannten die Studienteilnehmer in 7/107 Fällen (6,5%) „Biedenkopf“. 3/107 (2,8%) gaben an, in Gladenbach ansässig zu sein, während 48/107 Praxen (44,9%) „Marburg“ als Standort anführten. 44/107 Zahnärzte (41,1%) sind in anderen Orten oder Gemeinden lokalisiert (siehe Abbildung 9).

Das durchschnittliche Patientenaufkommen der teilnehmenden Praxen lag bei 524, der Median bei 500 pro Quartal (siehe Abschnitt 9.2).

3.2 Allgemeine Auswertung

20/107 (18,7%) der befragten Kollegen gaben an, im Jahr 2009 einen oder mehrere BP-ONJ-Fälle in ihrer Praxis behandelt zu haben. Die Gesamtzahl der gemeldeten Erkrankungsfälle belief sich auf 37. Bei 23 dieser Fälle (62,6%) lag eine Osteoporose als Grunderkrankung vor, welche in 14/23 Fällen (60,9%) mit oralen Bisphosphonaten behandelt wurde und in 9/23 Fällen (39,1%) mit intravenöser Applikation des Wirkstoffes. Eine maligne Grunderkrankung wurde in 14/37 Fällen (37,4%) angegeben, die stets mit einem intravenösen Bisphosphonat behandelt wurde. Diese Therapieform kam somit für 23/37 Patienten (62,6%) in Frage, während 14/37 (37,4%) mit oraler Gabe des Wirkstoffes konfrontiert waren. 14/37 Krankheitsfälle wurden von Studienteilnehmern gemeldet, welche Marburg als ihren Praxisstandort angaben.

Die Behandlungsmaßnahmen für die 37 BP-ONJ-Fälle – lediglich ein Behandler machte keine näheren Angaben zu seinem Vorgehen – konnten in der Umfrage gut dokumentiert werden. Deshalb wurden alle Erkrankungsfälle in die Auswertung einbezogen.

Danach umfasste das Behandlungsregime der befragten Zahnärzte in der Mehrzahl konservative Maßnahmen. So erfolgte in 3/37 Fällen (8,1%) das Absetzen der Bisphosphonatmedikation, in 8/37 Fällen (21,6%) wurden Antibiotika und in 5/37 (13,5%) Analgetika verabreicht. 9/37 Patienten (24,3%) wurden in einem engmaschigen Recall wiedereinbestellt und in einem Fall

3. Ergebnisse

(2,7%) wurde passierte bzw. Sondenkost verordnet (siehe Tabelle 4).

In keinem der gemeldeten BP-ONJ-Fälle wurden Salbenverbände angelegt oder die Wunde der freien Granulation überlassen. Alle 37 Fälle wurden zudem durch die Studienteilnehmer nicht histologisch aufgearbeitet.

Invasive Maßnahmen wie eine Entfernung des nekrotischen Knochens erfolgten in 2/37 Fällen (5,4%), eine plastische Deckung der Wundregion wurde in 3/37 Fällen (7,1%) vorgenommen. Zusammen kamen diese beiden

Behandlernummer	Anzahl Fälle	Grunderkrankung		Iatrogene Maßnahmen										Outcome	
		Osteoporose (i.v./oral)	Malignome	Absetzen der BP-Medikation	Analgetika	Antibiotika	Passierte / flüssige Kost	Engmaschiger Recall	Rücksprache mit behandelndem Arzt	Nekrektomie	Plastische Wunddeckung	Stationäre Aufnahme	Überweisung	Komplikationen	beschwerdefreie Patienten (i.v./oral)
1	1	0/1											1		0/1
2	1	1/0		1		1		1	1	1		1	1	J	1/0
3	1		1									1	1		
4	1		1										1	J	1/0
5	1		1										1	J	1/0
6	3	0/2	1					1	1				1		1/2
7	2	0/1	1	2		2						2		J	1/0
8	2		2					1					2	J	2/0
9	2	2/0											2	N	2/0
10	5	1/3	1										5	J	2/3
11	1	1/0											1		1/0
12	3	0/2	1		2	2		2	2		2		1	J	1/2
13	1		1		1	1		1	1	1	1		1	J	1/0
14	3	0/1	2										3	J	2/1
15	1	1/0						1					1	J	1/0
16	5	1/3	1		2								2	N	2/3
17	1		1					1	1				1	N	
18	1	0/1				1	1	1	1			1	1	J	0/1
19	1	1/0											1	J	
20	1	1/0												N	1/0
Σ	37	9/14	14	3	5	7	1	9	7	2	3	5	27		20/13

Tabelle 4: Therapeutisches Management der BP-ONJ und dazugehöriges Outcome im Untersuchungsgebiet

3. Ergebnisse

Therapiemaßnahmen nur in einem Fall zur Anwendung, welcher mit einer malignen Grunderkrankung assoziiert war. Auffällig war, dass lediglich drei Behandler bei einer BP-ONJ selbst invasiv tätig wurden, zwei Mal bei oraler und einmal bei intravenöser Gabe des Wirkstoffes. Zu dem vierten Fall wurden keine näheren Angaben gemacht. Von diesen Behandlern gab einer den Tätigkeitsschwerpunkt „Parodontologie“ an, die anderen beiden nannten keine besondere Spezialisierung.

Insgesamt 27/37 Patienten (72,9%) wurden wegen ihrer BP-ONJ an andere Behandler überwiesen, wobei es in 5/37 (13,5%) Fällen zur stationären Aufnahme kam. Die explizite Übergabe der Patienten an Kollegen ohne eigene therapeutische Intervention betraf 15 Erkrankte bei zusammen acht Behandlern (siehe Tabelle 4). Alle Zahnärzte, welche selbst invasiv tätig wurden, überwiesen ihre Patienten zur Weiterbehandlung der BP-ONJ an Kollegen.

Von Komplikationen bei der Therapie der BP-ONJ-Fälle berichteten 12/20 Zahnärzte (60%). Lediglich fünf dieser Behandler machten weitere Angaben zur Art der Komplikation (siehe Tabelle 5). Diese umfassten in 3/37 Fällen (8,1%) Fistelbildungen sowie ebenfalls in 3/37 Fällen (8,1%) Rezidive bzw. persistierende Nekrosen. Bei jeweils 1/37 der betroffenen Patienten (2,7%) kam

Behandlernummer (aus Tab. 4)	Grunderkrankung			iatrogene Maßnahmen								Komplikationen				Beschwerdefreiheit (i.v./oral)
	Anzahl BP-ONJ-Fälle	Osteoporose (i.v./oral)	Malignome	Absetzen d. BP-Medikation	Antibiotika	Nekrektomie	passierte / flüssige Kost	engmaschiger Recall	Rücksprache m. beh. Arzt	stationäre Aufnahme	Überweisung	Fisteln	Mitbeteiligung / Verlust von Zähnen	Pathologische Fraktur	Rezidiv / persistierende Nekrose	
2	1	1/0		1	1	1		1	1	1	1				1	1/0
5	1		1								1	1			1	1/0
8	2		2					1			2	1	1			2/0
15	1	1/0						1			1			1		1/0
18	1	0/1			1		1	1	1	1	1	1			1	0/1
Σ	6	2/1	3	1	2	1	1	4	2	2	6	3	1	1	3	5/1

Tabelle 5: Übersicht über die BP-ONJ-Fälle mit näher benannten Komplikationen

3. Ergebnisse

es zu einer pathologischen Fraktur und zur Mitbeteiligung oder dem Verlust von Zähnen. Alle in der Studie genannten Komplikationstypen wurden im Verlauf der Therapie an andere Kollegen überwiesen.

Als Resultat des Behandlungsregimes der BP-ONJ wurde in 33/37 Fällen (89,2%) eine andauernde Beschwerdefreiheit der betroffenen Patienten angegeben. Bei oraler Bisphosphonatmedikation lag die entsprechende Rate asymptomatischer Fälle bei 92,9 Prozent (13/14 Fälle). Wurde der Wirkstoff intravenös verabreicht, sank die Quote auf 87 Prozent (20/23). Alle Patienten, deren BP-ONJ bereits vor einer Überweisung mit invasiven Maßnahmen therapiert worden war, zeigten – ebenso wie Patienten mit näher benannten Komplikationen – eine vollständige Beschwerdefreiheit im weiteren Verlauf.

3.2.1 Vor Beginn einer Bisphosphonattherapie

Kämen Patienten vor Beginn einer Bisphosphonattherapie zur risikoprofilorientierten Sanierung zu ihrem behandelnden Zahnarzt, so nähmen 58/107 Behandler (54,2%) Extraktionen vor, 18/107 (16,8%) würden implantieren und

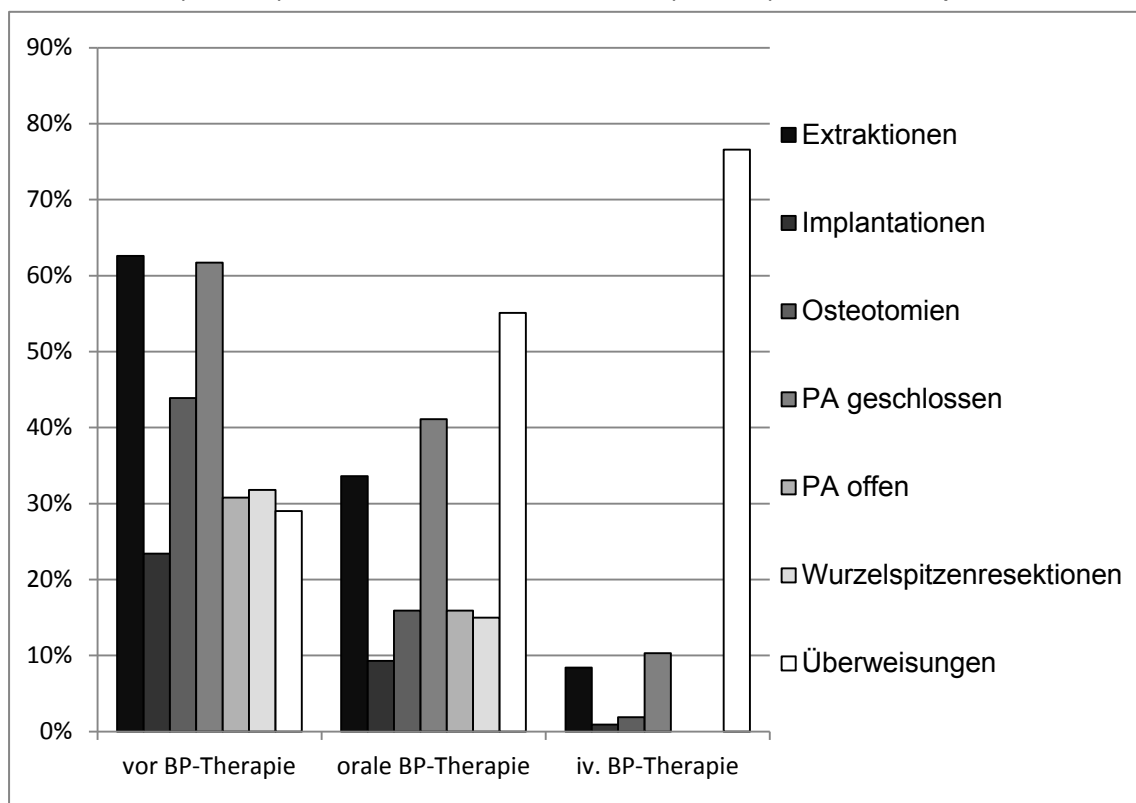


Abbildung 10: Bereitschaft der Studienteilnehmer zur Durchführung zahnärztlich-chirurgischer Eingriffe in Abhängigkeit vom unterschiedlichen Risikoprofil der drei Patientengruppen

3. Ergebnisse

43/107 (40,2%) führten bei dieser Patientengruppe Osteotomien zur Zahnentfernung durch. Sollte eine Parodontaltherapie notwendig werden, würden 59/107 Behandler (55,1%) diese geschlossen durchführen. Das offene Vorgehen käme für 30/107 Zahnärzte (28%) in Betracht. Eine Wurzelspitzenresektion würden 26/107 Behandler (24,3%) durchführen. Zur Sanierung vor Beginn einer Bisphosphonattherapie wäre für insgesamt 23/107 Zahnärzte (21,5%) die Überweisung der Patienten an einen anderen Behandler angezeigt (siehe Abbildung 10).

3.2.2 Unter oraler Bisphosphonatmedikation

Unter dem Vorzeichen der oralen Bisphosphonatmedikation ihrer Patienten würden 27/107 Behandler (25,2%) Extraktionen durchführen, 8/107 (7,5%) nähmen Osteotomien zur Zahnentfernung vor und 3/107 Zahnärzte (2,8%) würden bei diesen Patienten auch implantieren. Sollte parodontaler Behandlungsbedarf bestehen, so nähmen 33/107 Zahnärzte (30,8%) die Behandlung geschlossen vor, während 7/107 (6,5%) hier das offene Vorgehen bevorzugen würden. Eine Wurzelspitzenresektion käme für 5/107 Behandler (4,7%) in Frage. Angesichts der oralen Bisphosphonatanamnese würden 45/107 Zahnärzte (42,1%) den betreffenden Patienten an einen anderen Behandler überweisen (siehe Abbildung 10).

3.2.3 Bei intravenöser Applikation von Bisphosphonaten

Bei Patienten, die ein Bisphosphonat intravenös verabreicht bekommen, würden 6/107 Behandler (5,6%) Extraktionen durchführen, 2/107 (1,9%) nähmen hier selbst Osteotomien zur Zahnentfernung vor. Implantationen kämen für 1/107 Zahnarzt (0,9%) in Betracht. Im Falle parodontaler Läsionen würden 6/107 Behandler (5,6%) diese mit einer geschlossenen Therapie angehen. Eine offene Parodontaltherapie sowie Wurzelspitzenresektionen würde keiner der befragten Zahnärzte vornehmen. Dementsprechend votieren insgesamt 79/107 Behandler (73,8%) dafür, die betreffenden Patienten an andere Praxen oder Kliniken zu überweisen (siehe Abbildung 10).

Angesichts der Kombination einer oralen Bisphosphonattherapie und eines

3. Ergebnisse

schleimhautgetragenen Zahnersatzes würden Extraktionen mit einer Prothesenkarenz zur Schonung des Wundgebietes von durchschnittlich etwa 31 Tagen einhergehen. Eine intravenöse Verabreichung des Wirkstoffes würde die angeordnete Karenz auf durchschnittlich 44 Tage verlängern – nach Beendigung einer intravenösen Bisphosphonattherapie sogar auf etwa 50 Tage (siehe Abschnitt 9.2).

3.3 Statistischer Überblick zum zahnärztlichen

Behandlungsregime

Für eine dezidierte Analyse der unter 1.11 genannten Fragestellungen 5. – 8. wurden die eingegangenen Fragebögen in Untergruppen unterteilt. Für statistische Validität wurden die Antwortmöglichkeiten „Ja“ und „Vielleicht“ – nach denen die jeweilige Therapiemaßnahme nicht kontraindiziert ist – zu einer Gruppe zusammengefasst. Das Signifikanzniveau lag bei fünf Prozent.

Da das Tätigkeitsfeld eines Kieferorthopäden definitionsgemäß keine der im

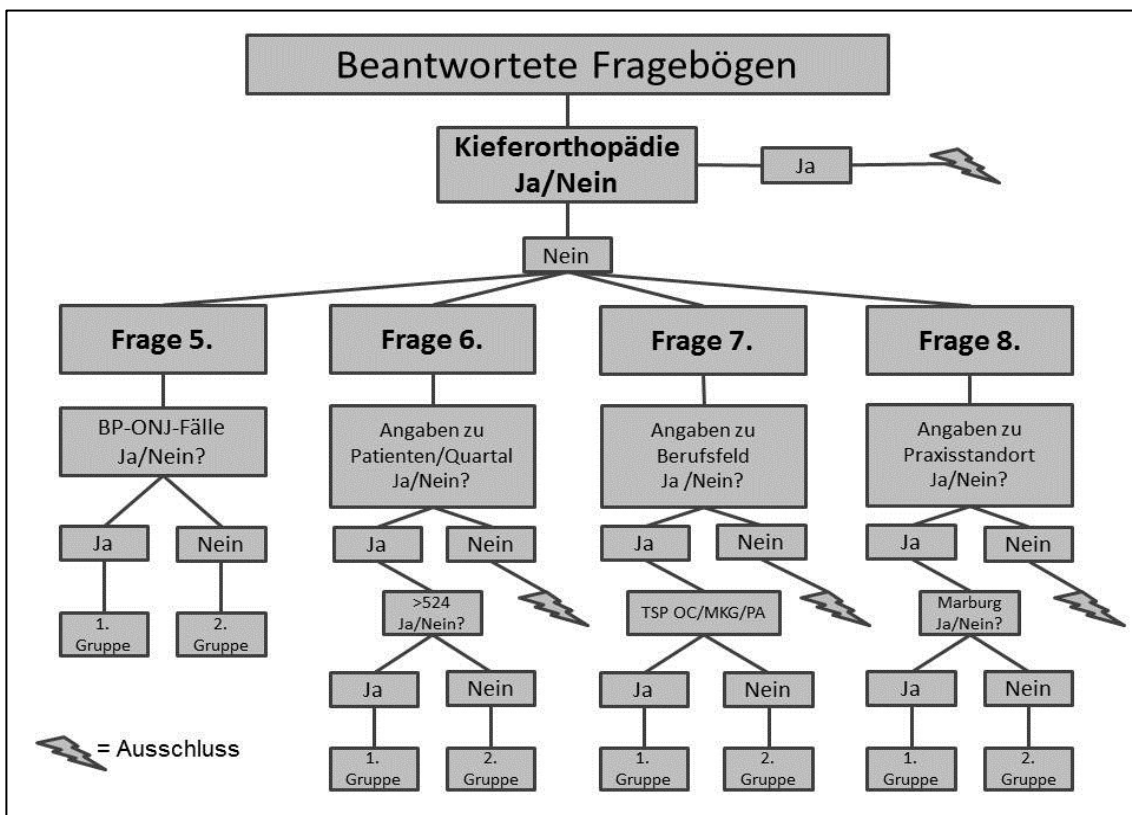


Abbildung 11: Flow-Chart zu den Ein- und Ausschlusskriterien bei der Datenanalyse zur Beantwortung der Fragen 5. – 8. aus Abschnitt 1.11

3. Ergebnisse

Fragebogen genannten Behandlungsmaßnahmen umfasst und die von diesen Kollegen beantworteten Exemplare daher in Bezug auf therapeutische Interventionsmöglichkeiten große Lücken aufwiesen, wurden sie mangels der für die Fragestellungen verwertbaren Angaben nicht in die Untersuchung einbezogen (siehe Abbildung 11). Somit konnten insgesamt 95 Fragebögen in der Analyse ausgewertet werden.

In der ersten Gegenüberstellung wurde das therapeutische Management von Patienten in den 20 Praxen, die Fälle einer BP-ONJ gemeldet hatten, mit dem der 75 Praxen, in welchen keine Fälle aufgetreten waren, verglichen (siehe Abbildung 11). Dabei zeigte sich lediglich, dass Praxen ohne Fälle von BP-ONJ bedeutend häufiger geschlossene Parodontaltherapien bei Patienten unter einer oralen Bisphosphonattherapie vorgenommen hätten, als die der Vergleichsgruppe ($p=0,028$) (siehe Abschnitt 9.3.1).

Ansonsten ist festzuhalten, dass das Behandlungsregime sowohl vor Beginn einer Bisphosphonatmedikation als auch bei Patienten unter intravenöser Therapie für die beiden oben genannten Vergleichsgruppen statistische Kongruenz aufwies.

In einem weiteren Schritt wurden die 72 Praxen, welche Angaben zu ihrem durchschnittlichen Patientenaufkommen pro Quartal gemacht hatten, in zwei Fraktionen unterteilt (siehe Abbildung 11). Das in Abschnitt 3.1 berechnete Mittel von 524 Patienten pro Quartal wurde hierbei als Trennwert zwischen den beiden Gruppen festgelegt. So umfasste die Fraktion mit überdurchschnittlich hohem Patientenaufkommen (>524 Patienten/Quartal) 29 Praxen, die Vergleichsgruppe mit geringerem Zulauf 43 Praxen. Bei dem zugrundeliegenden Signifikanzniveau konnten in keiner der drei Patientengruppen (vor Therapie, orale Therapie, intravenöse Therapie) voneinander abweichende Behandlungsschemata zwischen höher- und niederfrequentierten Praxen festgestellt werden (siehe Abschnitt 9.3.2).

Des Weiteren wurde die Gruppe der Umfrageteilnehmer in zwei Fraktionen nach Tätigkeitsschwerpunkten unterteilt (siehe Abbildung 11). Die erste Fraktion umfasste 81 Zahnärzte ohne Angabe eines solchen Schwerpunktes, die zweite ausschließlich Kollegen mit den Tätigkeitsschwerpunkten „Parodontologie“

3. Ergebnisse

sowie „Oral-“ oder „MKG-Chirurgie“ – zusammen elf Behandler. Auch bei dieser Untersuchung zeigte sich für keine der Patientengruppen ein signifikant abweichendes therapeutisches Management (siehe Abschnitt 9.3.3).

Auch der regionale Vergleich des Behandlungsregimes zwischen den 42 in die Auswertung einbezogenen zahnärztlichen Praxen in Marburg und den 48 im restlichen Landkreis ergab, dass die zahnärztliche Versorgung von Patienten in allen drei Gruppen ohne signifikante Unterschiede erfolgte (siehe Abschnitt 9.3.4).

Bei den oben genannten Gegenüberstellungen erwies es sich als problematisch, dass nicht alle Fragebögen vollständig ausgefüllt waren, sodass die Gesamtzahl der Antworten, welche in die Detailanalysen eingingen, für einzelne Punkte unterschiedlich hoch war. Wenngleich eine Datengrundlage gleichmäßigen Volumens in allen Fragen wünschenswert gewesen wäre, so ist aufgrund der oben zitierten hohen Übereinstimmungsquote der Antworten davon auszugehen, dass die Ergebnisse der hier vorliegenden Pilotstudie von hoher Aussagekraft sind.

4. Diskussion

Bereits die hohe Teilnahmequote der angeschriebenen zahnärztlichen Praxen ließ erwarten, dass das Thema der BP-ONJ von hoher Relevanz für die Behandler im Landkreis Marburg-Biedenkopf ist. Dieser Eindruck wird zudem durch die Tatsache bestätigt, dass allein im Jahr 2009 annähernd 20 Prozent der Zahnärzte im Untersuchungsgebiet mit dieser Erkrankung konfrontiert waren. Doch auch qualitativ erreichten die Umfrageergebnisse einen hohen Standard.

4.1 Bestimmung der Inzidenz der BP-ONJ im Landkreis

Marburg-Biedenkopf für das Jahr 2009

Wie bereits im Abschnitt 1.6 erläutert, gibt es bislang nur wenige, statistisch gesicherte Daten zur Inzidenz der BP-ONJ. Da die überwiegende Mehrzahl der bekannten Publikationen zu dieser Thematik auf malignen Grunderkrankungen basiert, wird zunächst mit Hilfe der vorliegenden Studie die Inzidenz des Krankheitsbildes in Assoziation mit einer Osteoporose für das Jahr 2009 im Untersuchungsgebiet des Landkreises Marburg-Biedenkopf ermittelt. Zusätzlich wird das Verhältnis dieser Fraktion zur Gruppe der auf Basis maligner Grunderkrankungen Behandelten, näher beleuchtet.

Wie Filleuls eindrucksvolle Zusammenschau der BP-ONJ-Publikationen aus dem Zeitraum von Januar 2003 bis September 2009 zeigt, ist die große Mehrzahl der veröffentlichten Fälle dieser Erkrankung mit der intravenösen Applikation des Wirkstoffes assoziiert [Filleul et al., 2010]. Demnach wurden im genannten Zeitraum insgesamt 2.408 BP-ONJ-Fälle publiziert, welchen zu 88 Prozent eine intravenöse Gabe des Wirkstoffes zu Grunde lag. Lediglich die verbleibenden zwölf Prozent standen im Zusammenhang mit oraler Gabe. Auffällig ist, dass 89 Prozent der bekannten Fälle mit einer malignen, hingegen aber elf Prozent mit einer benignen Erkrankung einhergingen.

Im Gegensatz zur Erhebung Filleuls lässt sich diese systematische Differenzierung in der hier vorliegenden Studie so nicht aufrechterhalten. Zwar

4. Diskussion

findet sich auch hier ein ähnliches prozentuales Verhältnis zwischen den beiden bekannten Einnahmearten des Bisphosphonats: von 37 BP-ONJ-Fällen waren 23 (62,2%) mit der intravenösen Gabe des Wirkstoffes verknüpft. Ein großer Unterschied besteht jedoch in der Relation der Grunderkrankungen zueinander. Entgegen allen bislang veröffentlichten Studien war hier mit 23/37 gemeldeten Fällen (62,2%) die Mehrzahl mit einer Osteoporose assoziiert, lediglich 14 mit einer malignen Erkrankung. Diese Beobachtung legt den Schluss nahe, dass die Inzidenz der BP-ONJ im Zusammenhang mit einer Osteoporose höher sein muss, als bislang mehrheitlich angenommen.

Zur Bestimmung der expliziten Inzidenz wurde deshalb die Gesundheitsberichterstattung des Bundes für das Jahr 2009 herangezogen. Diese beziffert die Lebenszeitprävalenz für eine Osteoporose ab dem 50. Lebensjahr auf 4,8-24,5 Prozent, abhängig von der Altersgruppe und dem Geschlecht [Gesundheitsberichterstattung, 2009]. Unter Einbeziehung demographischer Daten des Hessischen Landesamtes für Statistik ergibt sich demnach für den Landkreis Marburg-Biedenkopf, dass 10.764 Menschen im Untersuchungszeitraum an einer Osteoporose litten (siehe Tabelle 6). Wie Häussler et al. in der BonEVA-Studie von 2007 zeigen konnten, nimmt nur etwa jeder zehnte von einer Osteoporose betroffene Patient ein Bisphosphonat ein [Häussler et al., 2007]. Angesichts dessen kann für den Landkreis Marburg-

		<u>Bevölkerung</u>	<u>Lebenszeitprävalenz</u> <u>in %</u>	<u>Anzahl</u> <u>Erkrankte</u>	<u>Anteil unter</u> <u>BP-Medikation</u> <u>in %</u>	<u>Anzahl</u> <u>BP-</u> <u>Patienten</u>
Männer	50-64 Jahre	23.512	4,8	1.129	9	102
	65-74 Jahre	12.041	5,7	686	8	55
	75+ Jahre	7.928	5,7	452	6	27
Frauen	50-64 Jahre	22.965	9,0	2.067	9	186
	65-74 Jahre	13.276	24,5	3.253	11	358
	75+ Jahre	12.967	24,5	3.177	9	286
				<u>Σ = 10.764</u>		<u>Σ = 1.014</u>

Tabelle 6: Ermittlung der spezifischen Kennzahlen zu Osteoporosepatienten unter Bisphosphonattherapie im Untersuchungsgebiet;

Quellen: demographische Daten des Hessischen Landesamtes für Statistik, Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2009 und BonEVA-Studie 2007

4. Diskussion

Biedenkopf auf eine Anzahl von 1.014 im betreffenden Untersuchungszeitraum geschlossen werden (siehe Tabelle 6). So wurden in der vorliegenden Studie 23 mit dieser Erkrankung assoziierte BP-ONJ-Fälle ermittelt. Zwar ist es auf Grund des Aufbaus der Studie nicht auszuschließen, dass derselbe Patientenfall von verschiedenen Teilnehmern der Umfrage gemeldet wurde, wodurch eine scheinbare Häufung der gewonnen und abgeleiteten Daten zustande gekommen wäre. Ausgehend von den Ergebnissen des Fragebogens ist aber anzunehmen, dass die Überweisung eines betroffenen Patienten zur Weiterbehandlung der Osteonekrose in die spezialisierte Praxis eines Oral- oder MKG-Chirurgen erfolgt wäre. Da jene jedoch angaben, im Jahr 2009 keine BP-ONJ-Fälle behandelt zu haben, scheinen Mehrfachnennungen nicht ins Gewicht zu fallen, sodass die Aussagekraft der Analyse hiervon insgesamt unberührt bleibt.

Basierend auf den oben genannten Werten ergibt sich demnach für diese Studie angesichts der 23 mit einer Osteoporose assoziierten BP-ONJ-Fälle bei insgesamt 1.014 Patienten unter Bisphosphonattherapie eine spezifische Inzidenz von 2,27. Diese Ziffer liegt deutlich über den Werten, welche in der Vergangenheit in anderen Publikationen veröffentlicht wurden. Bisher wurde die Inzidenz der BP-ONJ in Assoziation mit einer Osteoporose explizit im Promillebereich angesiedelt [Assael, 2009; Felsenberg, 2006; Mavrokokki, 2007]. In Anlehnung an die Arbeiten von Otto et al. und Sedghizadeh et al. belegt die vorliegende Untersuchung allerdings eindeutig, dass die Erkrankungshäufigkeit der Kiefernekrose und das davon abzuleitende Risiko von Osteoporosepatienten schon allein wegen der Verbreitung der Volkskrankheit eine ernstzunehmende Herausforderung in der zahnärztlichen Praxis darstellen [Otto et al., 2011; Sedghizadeh et al., 2009]. Auch Manfredi et al. wiesen auf eine steigende Anzahl an BP-ONJ-Fällen bei Osteoporosepatienten hin, allesamt unter oraler Medikation [Manfredi et al., 2011]. Zahlreiche andere Autoren berichteten über die mit Osteoporose verbundenen BP-ONJ-Fälle ebenfalls ausschließlich unter dem Vorzeichen einer oralen Wirkstoffgabe [Abu-Id et al., 2006; Assael, 2009; Felsenberg et al., 2006; Hess et al., 2008; Hong et al., 2009; King et al., 2008; Lo et al., 2010; Marx et al.,

4. Diskussion

2007; Mavrokokki et al., 2007; Piesold et al., 2006; Rizzoli et al., 2008; Yarom et al., 2007]. Die vorliegende Studie belegt daher erstmals eindeutig den Zusammenhang zwischen der BP-ONJ und einer intravenösen Verabreichung des Wirkstoffes bei Osteoporose als Bisphosphonatindikation. Die orale Applikation stellte lange Zeit das Standardverfahren in der Osteoporosetherapie dar [Bock et al., 2008] und war somit stark von der Compliance des Patienten, insbesondere die regelmäßige Einnahme betreffend, abhängig. Aus diesem Grund wurde zuletzt vorgeschlagen, statt der täglichen oder wöchentlichen oralen Einnahme eine intravenöse Applikation des Wirkstoffes in der Osteoporosetherapie im Quartals- oder Jahresrhythmus zu etablieren, um die Compliance zu verbessern [Bock, et al., 2008; Sewerynek et al., 2011]. Als Wirkstoffe werden hierbei Zoledronat oder Ibandronat empfohlen. Diese Empfehlung korrespondiert eindrucksvoll mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, wo 9/23 BP-ONJ-Fälle auf Basis einer Osteoporose mit der intravenösen Gabe des Wirkstoffes assoziiert waren (39,1%). Offenbar ist die zunehmende intravenöse Medikation bei Osteoporose – welche insbesondere bei Zoledronat bekanntermaßen einen Risikofaktor für die Entstehung einer BP-ONJ darstellt [Vahtsevanos et al., 2009] – für die in dieser Studie ermittelte hohe BP-ONJ-Inzidenz ausschlaggebend. Möglicherweise werden im Untersuchungsgebiet überdurchschnittlich oft intravenöse Bisphosphonatpräparate verschrieben, wodurch sich das Erkrankungsrisiko erhöhen würde. Diese These sollte daher unbedingt empirisch erforscht und gegebenenfalls belegt werden, um das Risiko einer BP-ONJ-Erkrankung für betroffene Patienten treffend einschätzen zu können.

4.2 Die regionalen Therapiemaßnahmen für die BP-ONJ und deren Erfolgsquoten im Vergleich mit den internationalen Daten und Empfehlungen

Die in dieser Studie ermittelte hohe Inzidenz der BP-ONJ bei Osteoporosepatienten im Landkreis Marburg-Biedenkopf wirft die Frage auf,

4. Diskussion

wie diese Erkrankungsfälle und jene, welche mit Malignomen assoziiert waren, von den Teilnehmern der vorliegenden Studie therapiert wurden.

Für die Behandlung der manifesten BP-ONJ sind von international anerkannten Fachgesellschaften Leitlinien auf Basis aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse publiziert worden, an denen sich zahnärztliche Behandler bei der Therapie dieser Erkrankung orientieren können [AAOMS, 2009; AWMF, 2011; DGZMK, 2006].

Im Folgenden wird untersucht, inwiefern diese Empfehlungen in die zahnärztlichen Maßnahmen in den Praxen der Region Eingang gefunden haben. Ein besonderes Augenmerk liegt darauf, ob für das Untersuchungsgebiet des Landkreises Marburg-Biedenkopf ein eigenes, erfahrungsbasiertes Konzept nachgewiesen werden kann. Weiterführend werden die in der internationalen Literatur publizierten Therapieergebnisse mit denen der vorliegenden Untersuchung verglichen.

Wie in Abschnitt 1.10 „Therapie der BP-ONJ“ genannt, empfehlen die Fachgesellschaften in ihren Leitlinien bei den Stadien 0 und I ein rein konservatives Vorgehen, welches aus der systemischen Gabe von Analgetika und Antibiotika sowie – beim Stadium I – aus der Anwendung antibakterieller Mundspüllösungen besteht. Auch ein Absetzen der Bisphosphonatmedikation ist hier individuell zu erwägen [AAOMS, 2009; AWMF, 2011; DGZMK, 2006]. Die in dieser Studie ermittelte hohe Rate an Überweisungen infolge der BP-ONJ-Diagnostik legt den Verdacht nahe, dass primär die weniger gravierend scheinenden Fälle, wie die der Stadien 0 und I, von den Umfrageteilnehmern in der eigenen Praxis therapiert wurden. Das Votum der Zahnärzte, welche in diesen Fällen Behandlungsmaßnahmen selbst vornahmen, zeigt eine eindeutige Tendenz zu konservativer Methodik (siehe Tabelle 4). Wenngleich wegen der insgesamt geringen Fallzahlen statistisch keine absolute Evidenz dokumentierbar ist, so lassen sich hier tendenziell dennoch Korrelationen zwischen dem therapeutischen Regime der regionalen Behandler und den internationalen Leitlinien feststellen.

Bislang sind nur wenige Studien zu den Ergebnissen einer rein konservativen Therapie der BP-ONJ veröffentlicht worden, eine aktuelle Publikation nennt hier

4. Diskussion

eine Heilungsquote von 53 Prozent [Van den Wyngaert et al., 2009]. Per definitionem sollte dabei klinisch kein Os liberum mehr feststellbar und die Mukosa abgeheilt sein. Bei weiteren 37 Prozent der Patienten stagnierte der Erkrankungsprozess und nur bei zehn Prozent verschlechterten sich die Symptome. Läsionen der Stufen II und III nach AAOMS haben bei ausschließlich konservativer Behandlung eine deutlich ungünstigere Prognose. Ähnliche Zahlen veröffentlichten auch Abu-Id et al. in ihrer Studie aus dem Jahr 2008 [Abu-Id et al., 2008].

Aus der vorliegenden Arbeit über die BP-ONJ im Landkreis Marburg-Biedenkopf lassen sich einerseits auf Grund der geringen Fallzahl und andererseits wegen der hohen primären oder sekundären Überweisungsrate keine statistischen Rückschlüsse ausreichender Signifikanz auf das Ergebnis der angewandten konservativen Maßnahmen ziehen.

Analog dazu war die Formulierung eines spezifischen chirurgischen Konzeptes nicht möglich: Die drei Behandler, die selbst invasiv tätig wurden, überwiesen im weiteren Verlauf den Großteil ihrer Patienten, weshalb hier keine definitive Zuordnung von chirurgischen Maßnahmen und Behandlungsergebnissen vorgenommen werden kann.

Die international anerkannte chirurgische Therapie der BP-ONJ umfasst – nach den veröffentlichten Richtlinien – die Entfernung des nekrotischen Knochens und eine plastische Deckung der Wundregion [AAOMS, 2009; AWMF, 2011; DGZMK, 2006]. Da sich diese Eingriffe zur vollständigen Abtragung des infizierten Knochens in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung zu einer Kontinuitätsresektion der Mandibula ausweiten können, ist es internationaler Konsens, dass diese Interventionen in die Hände chirurgisch erfahrener und mit dem Krankheitsbild vertrauter Behandler gehören [AAOMS, 2009; AWMF, 2011; DGZMK, 2006]. Gegebenenfalls gewährleistet das Einbringen von Osteosyntheseplatten in solch ausgeprägten Fällen die Aufrechterhaltung der Funktion. Wenn diese Maßnahme – z.B. bei ausgedehnten Infektionen – primär kontraindiziert ist, sollte die Überbrückungsplatte in einem zweiten Eingriff implantiert werden [Marx, 2009]. Komplexe Weichgewebsdefekte können dabei durch verschiedene Lappentransplantate gedeckt werden [Nocini et al., 2009].

4. Diskussion

Manche Autoren regen an, das bei der Resektion entstandene Wundgebiet mit autologem Knochenmaterial – wie beispielsweise Fibula-Transplantaten – zu versorgen [Ferrari et al., 2008; Mücke et al., 2009].

Marx fordert bei den schweren Verlaufsformen der Stufen II und III nach dem Staging der AAOMS, bei denen keine Heilungstendenz festzustellen ist, bzw. bei Kontraindikation invasiver Maßnahmen, eine dauerhafte, wenn nötig lebenslange Therapie mit Penicillinen. Der Benefit für die Patienten überwiege dabei die – im Allgemeinen nicht zu vernachlässigenden – Risiken einer Langzeit-Antibiotikatherapie [Marx, 2007]. Hierbei sollte allerdings auch der bei Osteomyelitiden beobachtete Effekt gehäufte Resistenzentwicklungen bedacht werden [Pigrau et al., 2009], weshalb dieser Vorschlag mindestens diskussionswürdig ist.

Problematisch bei der Entfernung der Nekrosen ist oftmals deren Abgrenzung zu den noch vitalen Kieferbereichen. Deshalb gibt es die Empfehlung, eine Knochenresektion erst bei fortgeschrittenen Läsionen der Stufe III vorzunehmen, da sonst die Gefahr besteht, einen sich sukzessiv vergrößernden Defekt zu initiieren [AAOMS, 2009]. Bei der früher angewandten Regel, den Knochen so weit zu reseziieren, bis eine Blutung an den Rändern entsteht, konnte eine vollständige Entfernung der Nekrose nicht immer sichergestellt werden. Um die Grenze des vitalen Knochens exakt eruieren zu können, wurde von Pautke et al. ein neues Verfahren vorgestellt, die „Fluoreszenz-gesteuerte Knochenresektion“ [Pautke et al., 2006; Pautke et al., 2009; Pautke et al., 2010; Pautke et al., 2011]. Bei diesem Vorgehen wird den Patienten zehn Tage vor dem Eingriff Tetrazyklin verabreicht, welches sich über den Blutweg im vitalen Knochen anlagert. Dort wird der Wirkstoff dann intraoperativ durch Licht der Wellenlängen 400 bis 460 Nanometer zur Fluoreszenz gebracht und dient so – durch histologische Befunde gesichert – als gut sichtbare Abgrenzung zwischen nekrotischen und vitalen Knochenanteilen.

Die in der Umfrage ermittelte hohe Rate an Überweisungen legt den Schluss nahe, dass den befragten Zahnärzten mehrheitlich die Schwierigkeit der Behandlung von manifesten Osteonekrosen unter Bisphosphonattherapie bekannt ist. Auch die notwendigen operativen und technischen

4. Diskussion

Voraussetzungen dürften Gründe für die große Überweisungsbereitschaft sein. Interessant erscheint in diesem Zusammenhang, wohin die betroffenen Patienten zur weiteren Therapie überwiesen wurden. Entsprechende Anhaltspunkte lieferte eine statistische Analyse der im Jahr 2009 in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Philipps-Universität Marburg wegen einer BP-ONJ operierten Patienten. Dem hier angeschlossenen Referenzzentrum für Kiefernekrosen unter Bisphosphonattherapie kann auf Grund der dort vorliegenden apparativen und personellen Ausstattung – einschließlich der Möglichkeit zur Behandlung unter stationären Bedingungen – in der therapeutischen Versorgung der BP-ONJ-Patienten eine alleinstehende Zentralität zugesprochen werden. Somit ist davon auszugehen, dass die Klinik bei der Versorgung betroffener Patienten eine übergeordnete Rolle für die Region spielt.

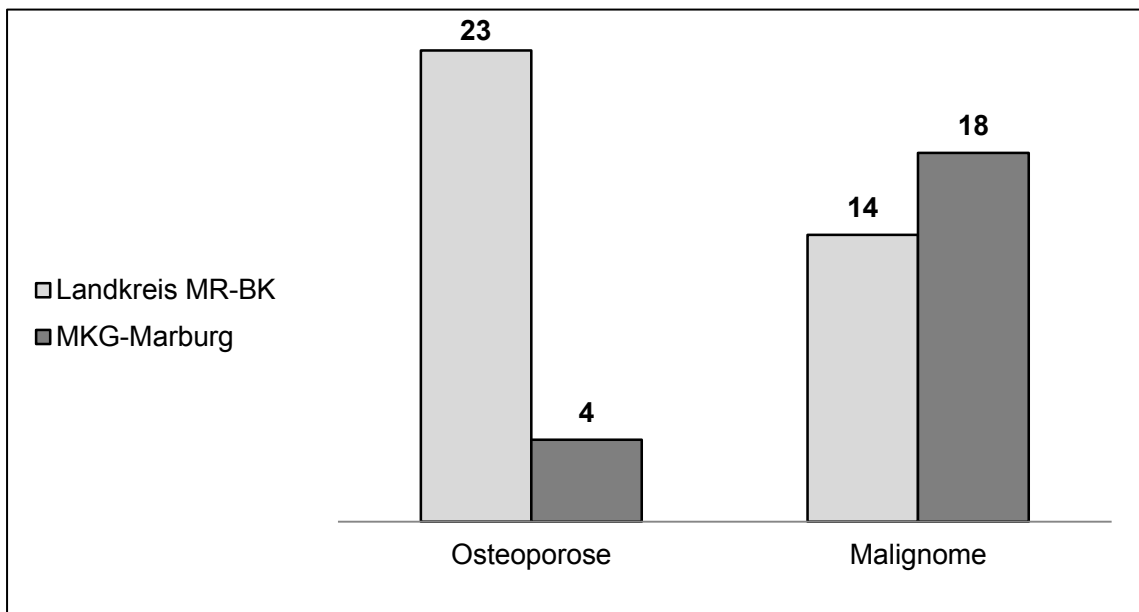


Abbildung 12: Gegenüberstellung der BP-ONJ-Fälle im Landkreis Marburg-Biedenkopf nach Art der Grunderkrankung mit den in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Marburger Universitätsklinik behandelten Fällen

Ein Vergleich beider Analysen zeigt, dass vor allem die Gesamtzahlen der BP-ONJ-Patienten mit einer Osteoporose als Grunderkrankung weit voneinander abweichen (siehe Abbildung 12). Demnach wurden in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Marburger Uniklinik weit weniger BP-ONJ-Fälle infolge einer Osteoporosetherapie operiert, als im Landkreis aufgetreten waren. Für die malignen Grunderkrankungen lässt sich dieser Gegensatz nicht

4. Diskussion

feststellen, hier übertrifft umgekehrt die Anzahl der an der Klinik behandelten Patienten die aus dem Landkreis gemeldete geringfügig (siehe Abbildung 12). Ursächlich für die Divergenz bei den mit einer Osteoporose assoziierten Fällen ist vermutlich, dass diese Fälle größtenteils bei niedergelassenen Oral- oder MKG-Chirurgen behandelt wurden, welche sich nicht an der Studie beteiligt haben. Nur eine Minderheit dieser Patientengruppe scheint von den ambulanten Erstbehandlern direkt an die Marburger Universitätsklinik überwiesen worden zu sein. Möglicherweise lagen in diesen Fällen gravierendere Verlaufsformen der BP-ONJ vor. Somit ist anzunehmen, dass die Multicenterstudie von Otto et al. [Otto et al, 2011] – auch auf Basis der eingeflossenen Daten der Marburger Universitätsklinik – die tatsächliche Häufigkeit der BP-ONJ in Assoziation mit einer Osteoporose sogar noch deutlich unterschätzt. Der leichte Überschuss von BP-ONJ-Fällen bei malignen Grunderkrankungen aufseiten der MKG-Chirurgie, ist auf die bereits dargelegte überregionale Bedeutung der Universitätsklinik mit angeschlossenem Referenzzentrum zurückzuführen.

Wie Marx schon 2007 zeigen konnte, sind BP-ONJ-Fälle, die mit einer oralen Medikation assoziiert sind, weniger gravierend und leichter prognostizierbar, da sie besser auf eine Therapie ansprechen, als Erkrankungsfälle mit intravenöser Medikation [Marx et al., 2007]. Bestätigt wurde diese Annahme später durch Assael, der feststellte, dass diese Verlaufsformen nur selten die Stadien II und III nach AAOMS erreichen [Assael, 2009]. Bei den in der Marburger Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie operierten Fällen, die mit Malignomen assoziiert waren, lag ausnahmslos eine intravenöse Medikation mit den beiden potentesten Bisphosphonaten Pamidronat und Zoledronat vor. Zudem gehen mit Malignomen häufiger Komorbiditäten und -medikationen – wie beispielsweise eine Chemotherapie – einher. In Anlehnung an Marx' Erkenntnisse legen diese Beobachtungen den Schluss nahe, dass es sich bei diesen Fällen überwiegend um vergleichsweise schwerere Krankheitsverläufe handelte. Insbesondere wegen der für eine erfolgreiche Therapie notwendigen operativen Möglichkeiten wurden diese Fälle konsekutiv an die Klinik überwiesen.

4. Diskussion

In der Marburger Universitätsklinik sieht das aktuelle Konzept zur BP-ONJ-Therapie ein Absetzen der Bisphosphonatmedikation in Absprache mit dem behandelnden Onkologen vor. Unter begleitender Antibiotikatherapie erfolgt die Abtragung der nekrotischen Knochenanteile unter Schwarzlichtkontrolle nach der von Pautke et al. publizierten Methode [Pautke et al., 2006; Pautke et al., 2009; Pautke et al., 2011] (siehe Seite 45). Zusätzlich wird nach einer modellierenden Osteotomie eine spannungsfreie Deckung des Wundgebietes mittels Mukoperiostlappen vorgenommen.

Eine aktuelle Verlaufsstudie zu den Ergebnissen einer solchen chirurgischen Therapie von BP-ONJ-Fällen der Stufen II und III zeigt durchaus zufriedenstellende Heilungsquoten [Carlson et al., 2009]. Diese werden mit 96,3 Prozent bei oraler Bisphosphonatmedikation, sowie mit 89,7 Prozent in der Folge intravenöser Applikation angegeben. Andere Publikationen nennen ähnliche Erfolgsquoten [Abu-Id et al., 2008; Mücke, 2011].

Die hier vorliegende Studie bestätigt diese Werte: nach der Analyse waren 92,8 Prozent bei oraler und 86,9 Prozent bei intravenöser Medikation nach Behandlung der BP-ONJ beschwerdefrei. Dies zeigt, dass die Erfolgsquote des therapeutischen Managements im Landkreis Marburg-Biedenkopf, auch unter Einschluss der überwiegend ambulanten Versorgung von Patienten unter oraler Bisphosphonatmedikation, dem internationalen Vergleich standhält, selbst wenn – wie oben angeführt – die Unterscheidung in konservative und chirurgische Therapien nicht mit ausreichender statistischer Signifikanz vorgenommen werden kann. Dementsprechend ist hier keine absolute Zuordnung von Behandlungserfolg und Grunderkrankung, in Form eines expliziten prozeduralen Unterschiedes, abschließend möglich.

Diskussionswürdig ist allerdings die Tatsache, dass keiner der Studienteilnehmer im Fall einer BP-ONJ eine histologische Untersuchung von Gewebeproben zur Diagnosesicherung veranlasst hat. Praktisch wäre diese beispielsweise zum Ausschluss maligner Neoplasien oder Metastasen dringend geboten [AWMF, 2011; Otto et al., 2010]. Ob die in dieser Studie beschriebene tendenzielle Ablehnung invasiver Maßnahmen durch die Studienteilnehmer eine Ursache für die Unterlassung histologischer Analysen bei betroffenen Patienten

4. Diskussion

darstellt oder ob die genannte Beobachtung andere Ursachen hat, konnte nicht genauer abgegrenzt werden, da die Befragten hierzu keine Aussagen trafen.

Dennoch konnten die Studienergebnisse, insbesondere im Hinblick auf die Erfolgsquote der therapeutischen Behandlung der manifesten, mit Osteoporose assoziierten BP-ONJ, eine suffiziente Versorgung im Landkreis belegen.

Die international anerkannten Leitlinien zur BP-ONJ-Therapie scheinen den Teilnehmern dieser Studie bekannt zu sein. Sie finden ihre Umsetzung in der Behandlung betroffener Patienten. Dabei belegt die hohe Rate an Überweisungen, dass alle notwendigen zahnärztlichen und allgemeinärztlichen Maßnahmen außerhalb der eigenen Praxis eingeleitet werden, womit die Kollegen eine konsequente und nachhaltige Versorgung der Erkrankten gewährleisten.

Auffällig war jedoch, dass zwar 46,6 Prozent (42/90) der in die Auswertung eingegangenen Fragebögen aus dem Stadtgebiet Marburg stammten, jedoch lediglich 37,8 Prozent (14/37) der gemeldeten BP-ONJ-Fälle ebenfalls auf die Kreisstadt entfielen. Insofern ist weiterhin eine flächendeckende Aufklärung über notwendige Therapiemaßnahmen für die BP-ONJ im gesamten Studiengebiet erstrebenswert.

4.3 Analyse des therapeutischen Managements von Patienten unter Bisphosphonattherapie

In der internationalen Fachliteratur herrscht allgemeiner Konsens darüber, dass oralchirurgische Eingriffe die Entstehung einer BP-ONJ begünstigen [Marx et al., 2005]. In diesem Zusammenhang sind insbesondere Eingriffe wie Extraktionen oder Osteotomien zur Zahnentfernung als mögliche Auslöser der Erkrankung detailliert beschrieben [Hoff et al., 2011].

Im Folgenden wird untersucht, inwieweit sich aus dem therapeutischen Management der Studienteilnehmer Rückschlüsse auf Ursachen für die unter Punkt 4.1 ermittelte hohe Inzidenz der BP-ONJ bei Osteoporosepatienten ziehen lassen. Auffällig ist, dass die Bereitschaft der Behandler, diese Art von Eingriffen selbst vorzunehmen, proportional zum zunehmenden Komplikationsrisiko sank (siehe Abbildung 10). Offenbar sind sich die Kollegen der Problematik oralchirurgischer Interventionen unter Bisphosphonat-

4. Diskussion

medikation bewusst. Dieses Ergebnis korrespondiert mit der momentan in Vorbereitung befindlichen Leitlinie, die hier für oralchirurgische Eingriffe eine strenge Indikationsstellung postuliert [AWMF, 2011]. So sollten entsprechende zahnärztliche Maßnahmen von spezialisierten und / oder mit der Problematik vertrauten Behandlern durchgeführt werden. Als adäquat gilt ein möglichst atraumatisches Vorgehen, bei dem Alveolen nicht der freien Granulation überlassen werden, sondern eine spannungsfreie plastische Deckung der Wundregion erfolgt. Damit bleibt das Risiko einer Osteonekrose infolge von Zahnentfernungen relativ gering [AAOMS, 2009; AWMF, 2011; DGZMK, 2006]. Analog zur höhergradigen Komplexität der verschiedenen zahnärztlich-chirurgischen Eingriffe sinkt zudem die Bereitschaft der Studienteilnehmer, selbst Osteotomien zur Zahnentfernung durchzuführen, sodass nur noch wenige Behandler diesen Eingriff in Eigenregie angehen würden (siehe Abbildung 10). Allerdings zeigten Ferlito et al. in einer aktuellen Untersuchung, dass eine intravenöse Applikation der vergleichsweise hochpotenten Amino-Bisphosphonate einer Entfernung nichterhaltungswürdiger Zähne tatsächlich nicht entgegensteht [Ferlito et al., 2010]. Demnach sind sogar Osteotomien zerstörter Zähne ohne erhöhtes Erkrankungsrisiko durchführbar, wenn ein von den Autoren empfohlenes Präventionskonzept beachtet wird. Jenes enthält die intramuskuläre Gabe von Amoxicillin für sieben Tage, um eine antibiotische Abschirmung der Patienten zu gewährleisten. Der eigentliche oralchirurgische Eingriff kann nach Angaben der Autoren am zweiten Tag dieser Medikation erfolgen. Dabei wird unter Lokalanästhesie ein Mukoperiostlappen gebildet, der Zahn gezogen und die Alveole intensiv kürettiert. Anschließend erfolgt vor dem Vernähen ein Abtragen des umgebenden Alveolarknochens mit piezoelektrischen Instrumenten. Insgesamt 71 Extraktionen konnten unter Anwendung dieses Therapiekonzeptes bei 34 Patienten unter intravenöser Zoledronat-Therapie durchgeführt werden, ohne dass sich im weiteren Verlauf eine Osteonekrose der Kiefer gebildet hätte.

Noch stärker als Extraktionen und Osteotomien lehnen die Zahnärzte im Landkreis Marburg-Biedenkopf andere zahnärztlich-chirurgische Eingriffe bei Patienten ab, die unter oraler und intravenöser Bisphosphonatmedikation

4. Diskussion

stehen. Das betrifft besonders Wurzelspitzenresektionen und offene Parodontaltherapien, welche die Bildung eines Schleimhautlappens erfordern. Hier ist die Bereitschaft zur Durchführung dieser Eingriffe deutlich geringer, als bei den oben angesprochenen Extraktionen (siehe Abbildung 10). Als Ausnahme, die die Regel bestätigt, gab allerdings derjenige, der trotz intravenöser Bisphosphonatmedikation als einziger der Befragten noch selbst Wurzelspitzenresektionen oder offene Parodontaltherapien durchführen würde, keine weitere Spezialisierung an (siehe Abschnitt 9.2). Abgesehen von dieser, den Empfehlungen der Leitlinien drastisch widersprechenden Einzelmeinung [AWMF, 2011; DGZMK, 2006], zeigt sich eine Tendenz, Patienten mit entsprechender Diagnose eher an spezialisierte Behandler zu überweisen. Zudem halten einzelne Autoren Wurzelspitzenresektionen unter laufender Bisphosphonatmedikation für kontraindiziert [Borromeo et al., 2011]. Angesichts des Befundes einer apikalen Parodontitis sei demnach abzuwägen, ob einer erneuten orthograden endodontischen Behandlung nicht der Vorzug gegenüber einer Apektomie mit retrograder Wurzelfüllung ohne Kanalrevision zu geben ist. Prinzipiell kann mit einer erfolgreichen endodontischen Therapie der Wurzeln zerstörter Zähne möglicherweise eine Extraktion vermieden und damit das Risiko einer BP-ONJ deutlich gesenkt werden [Marx, 2007; AAOMS, 2009]. Das individuelle Risikoprofil muss hier aber zwingend beachtet werden.

Ähnlich wie bei den oben genannten Eingriffen verhält es sich auch bei der Frage, ob betroffene Patienten trotz Bisphosphonattherapie mit Implantaten versorgt werden können.

In zahnmedizinischen Fachkreisen herrscht Konsens darüber, dass durch Implantate auch bei gesunden Patienten loci minoris resistentiae entstehen, da von Periimplantitiden ausgehende Infektionen nicht zu vernachlässigende Komplikationen bei dieser Therapieform darstellen [Costa et al., 2011]. Demnach ist bei Patienten, bei denen in geringem zeitlichen Abstand vor Beginn der Bisphosphonatmedikation ein solcher Eingriff vorgenommen werden soll, zu befürchten, dass die dann noch nicht vollständig osseointegrierten Implantate entweder eine zusätzliche Eintrittspforte für Mikroorganismen sein können, wodurch die Entstehung einer BP-ONJ begünstigt wird. Die

4. Diskussion

Osseointegration kann außerdem durch die anschließende Bisphosphonatgabe gestört und vereitelt werden. Hieraus ist jedoch noch keine strenge Kontraindikation abzuleiten. Allerdings sollte der Patient *vor Beginn einer solchen Therapie* über das erhöhte Misserfolgsrisiko der Implantation sowie den Zusammenhang zwischen dieser Intervention und der potenziellen Entstehung einer BP-ONJ aufgeklärt werden [Mellado-Valero et al., 2010]. Angesichts dessen imponiert die Feststellung, dass fast jeder fünfte der befragten Zahnärzte unserer Pilotstudie bei dieser Patientengruppe zu einem solchen Eingriff bereit wäre (siehe Abbildung 10).

Größere Studien zeigten in der Vergangenheit, dass bei *oralen Bisphosphonatmedikation* unter Einhaltung von Vorsichtsmaßnahmen und strenger Indikationsstellung eine erfolgreiche Versorgung mit Implantaten möglich ist [Ferlito et al., 2011; Madrid et al., 2009; Mellado-Valero et al., 2010]. Allerdings gibt es in der zitierten Patientengruppe auch vereinzelte Fallberichte misslungener Implantattherapien, die in manifesten BP-ONJ-Erkrankungen resultierten [Favia et al., 2011; Shin et al., 2010]. Auch angesichts des individuellen Risikoprofils der Patienten ist bei kritischer Betrachtung der Thematik momentan von einer schwer kalkulierbaren Komplikationsrate bei Implantationen unter oraler Bisphosphonattherapie auszugehen. Zwar sind bei dieser Medikation weniger Teilnehmer gewillt, selbst zu implantieren (siehe Abbildung 10), sodass mehrheitlich das Risiko einer BP-ONJ bei diesen Eingriffen bekannt zu sein scheint. Trotzdem ist vor allem bei den beiden oben genannten Patientengruppen weitere Aufklärung geboten, um die Kollegen für das – im Vergleich zu gesunden Patienten – erhöhte Komplikationsrisiko zu sensibilisieren.

Im Falle einer *intravenösen Applikation* des Wirkstoffes herrscht allgemeiner Konsens, dass diese nach bisherigem Kenntnisstand eine strenge Kontraindikation für eine Therapie mit dentalen Implantaten darstellt [AAOMS, 2009]. Ein Teilnehmer der Umfrage gab an, dennoch bei dieser Patientengruppe implantieren zu wollen. Es ist jedoch festzuhalten, dass Behandler, welche bei Patienten unter intravenöser Bisphosphonatmedikation einen solchen Eingriff durchführen, somit entgegen dem aktuellen Stand

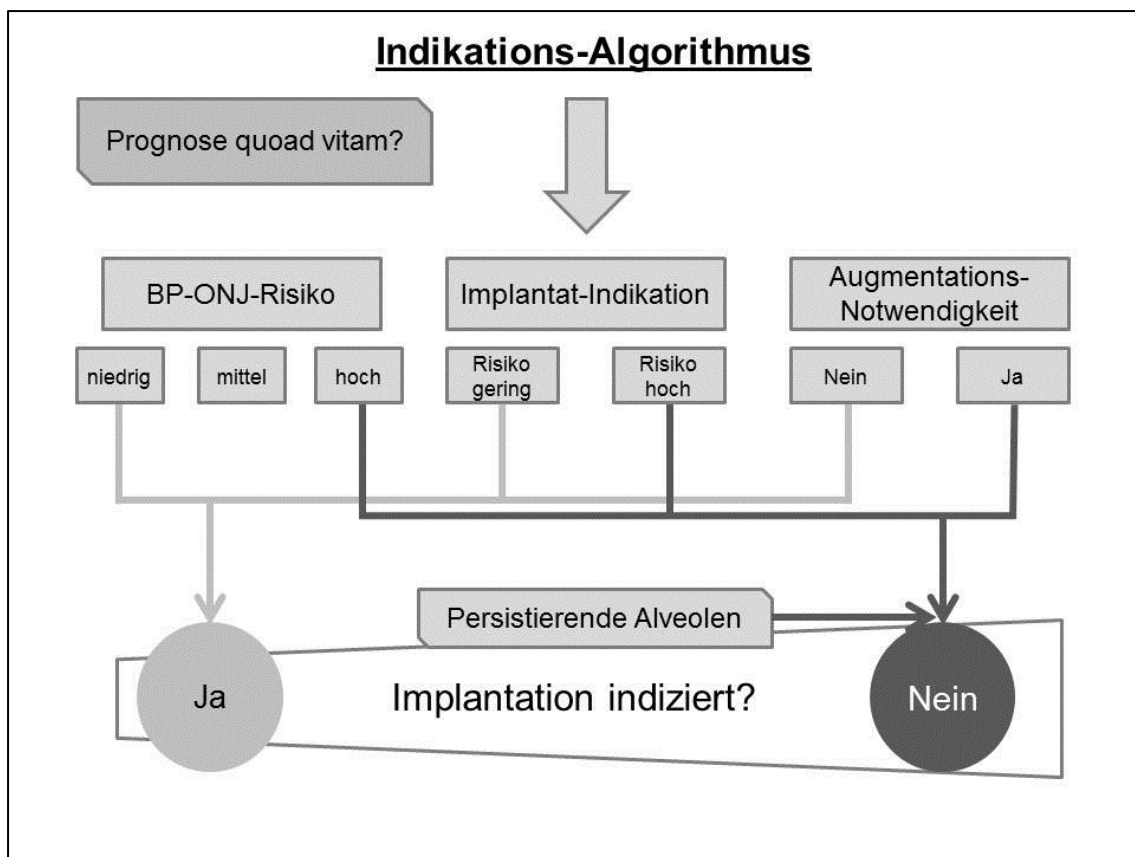


Abbildung 13: Algorithmus zu Implantationen bei Patienten unter Bisphosphonattherapie nach Grötz et al. [Grötz et al., 2010]

medizinischer Erkenntnisse handeln. Im Rahmen dessen veröffentlichten Grötz et al. einen Algorithmus zu Implantationen bei Patienten unter Bisphosphonattherapie, der niedergelassenen Zahnärzten eine Hilfe in der Therapiefindung sein kann (siehe Abbildung 13) [Grötz et al., 2010]. Die Autoren gehen bei diesem Algorithmus davon aus, dass durch Implantationen zwar einerseits ein erhöhtes Risiko einer BP-ONJ – auch durch eventuell auftretende Periimplantitiden – besteht, andererseits aber das individuelle Osteonekrosrisiko reduziert werden kann, wenn durch implantatgetragenen Zahnersatz rezidivierende Prothesenulcera vermieden werden [Grötz et al., 2010]. Nach diesem Algorithmus ist bei der Therapieplanung primär abzuwägen, ob im Hinblick auf die wahrscheinliche Lebenserwartung des betroffenen Patienten die Indikation für eine Implantation generell gegeben ist. Fällt diese Einschätzung positiv aus, so ist dieser Eingriff in den Fällen möglich, bei denen auf Grund von Applikation und Grunderkrankung lediglich ein

4. Diskussion

geringes BP-ONJ-Risiko vorliegt und wo durch implantatgetragenen Zahnersatz das Risiko einer BP-ONJ zukünftig gesenkt werden kann. Zusätzlich sollten keine weiteren Augmentationsmaßnahmen im Operationsgebiet notwendig sein. Je weniger dieser Gesichtspunkte zutreffen, umso unwahrscheinlicher wird die Möglichkeit einer erfolgreichen Implantattherapie (siehe Abbildung 13). Ist zudem radiologisch noch das Bild einer „persistierenden Alveole“ erkennbar, so stellt dieses eine weitere Indikationseinschränkung für den Eingriff dar.

Allerdings bleibt fraglich, ob durch diesen Algorithmus tatsächlich eine Reduktion der BP-ONJ-Fälle in Zusammenhang mit Implantationen erreicht werden kann. Tatsächlich steht dem Benefit einer erfolgreichen Implantattherapie auch ein erhöhtes Risiko bei dieser Intervention gegenüber, da der Stoffwechsel des Knochens durch Bisphosphonate deutlich gehemmt ist. Sind allerdings bei betroffenen Patienten schon gut osseointegrierte Implantate vorhanden, so ist – eine adäquate Mundhygiene vorausgesetzt – bei einer risikoprofilorientierten Sanierung keine Indikation zur Explantation gegeben.

Wie in Abschnitt 3.2 gezeigt werden konnte, zählt die geschlossene Parodontaltherapie in allen drei Patientengruppen zu den am häufigsten von den Teilnehmern selbst durchgeführten Maßnahmen (siehe Abbildung 10). Ein möglicher Grund für diese Tatsache könnte darin liegen, dass für die Durchführung des Eingriffs nicht die Bildung eines Mukoperiostlappens oder andere chirurgische Maßnahmen vonnöten sind, sodass sich tendenziell mehr Zahnärzte diese Behandlung zutrauen. In der internationalen Fachliteratur finden sich zu dieser Art Eingriff aber keine eindeutigen Empfehlungen oder Richtlinien: Von einer Kontraindikation ist demnach nicht auszugehen. Zudem ist bekannt, dass eine Parodontitis ein prädisponierender Faktor für die Entstehung der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer ist [Hoff et al., 2008; Jadu et al., 2007]. Somit kann das Entzündungsgeschehen mithilfe einer geschlossenen Parodontaltherapie auf ein Minimum reduziert bleiben, womit das Erkrankungsrisiko einer Osteonekrose deutlich niedriger ist [Borromeo et al., 2011].

Insgesamt belegt die vorliegende Studie, dass beim Gros der Behandler im

4. Diskussion

Untersuchungsgebiet ein Bewusstsein für das in der Fachwelt diskutierte Erkrankungsrisiko der BP-ONJ in Zusammenhang mit oralchirurgischen Eingriffen vorhanden ist. Dies findet in den therapeutischen Interventionen seine Umsetzung, zugrunde liegen dabei die empfohlenen Leitlinien. Die Bereitschaft der Behandler, Eingriffe selbst durchzuführen, korrespondiert demnach unmittelbar mit ihrer Einordnung der Patienten in die drei gängigen Risikogruppen. Mit zunehmender Invasivität der Maßnahmen und prädisponierendem Risikoprofil veranlassen die Befragten daher eher Überweisungen und befürworten Konsultationen mit Kollegen (siehe Abbildung 10). Doch der auch in dieser Studie in Einzelfällen belegte auffällig vorbehaltlose Umgang mit den Komplikationen und allgemein anerkannten Kontraindikationen – beispielsweise Implantationen unter intravenöser Bisphosphonatmedikation – zeigt, dass kontinuierliche Aufklärung über das Risiko der BP-ONJ weiterhin dringend erforderlich ist.

Angesichts der Tatsache, dass das therapeutische Management der Studienteilnehmer mehrheitlich den internationalen Leitlinien entspricht und somit an das individuelle Erkrankungsrisiko betroffener Patienten angepasst ist, überrascht die in dieser Studie ermittelte, in Abschnitt 4.1 dargelegte, hohe Inzidenz der BP-ONJ in Assoziation mit einer Osteoporose umso mehr.

4.4 Darstellung der Unterschiede im therapeutischen

Management von Bisphosphonatpatienten anhand

verschiedener Vergleichsgruppen

Wie bereits zuvor detailliert ausgeführt, stellen oralchirurgische Eingriffe Triggerfaktoren für die Entstehung der BP-ONJ dar. In diesem Zusammenhang wird die Erhöhung des Erkrankungsrisikos um den Faktor 300 diskutiert, selbst wenn eine Osteoporose die Indikation für eine Bisphosphonattherapie ist [Assael, 2009]. Aus diesem Grund wurde das zahnärztliche Vorgehen von den Behandlern, die im Untersuchungszeitraum mit BP-ONJ-Fällen konfrontiert waren, mit dem der Befragten verglichen, die keine Erkrankungen meldeten. Dabei zeigte sich, dass die Kollegen der zweiten Gruppe signifikant häufiger

4. Diskussion

geschlossene Parodontaltherapien bei Patienten unter oraler Bisphosphonattherapie durchführten. Da bei allen anderen untersuchten Maßnahmen (siehe Abschnitt 3.3) keine systematischen Unterschiede festzustellen waren, lässt sich schließen, dass sich das Erkrankungsrisiko durch eine konsequente Keimreduktion im Zuge einer geschlossenen Parodontaltherapie deutlich senken lässt. Gerade die Beobachtung, dass die Studienteilnehmer keine oralchirurgischen Eingriffe durchführen würden, in deren Folge es gehäuft zu einer BP-ONJ gekommen wäre, macht deutlich, dass nicht das Behandlungsregime der Studienteilnehmer Anlass für die zuvor beschriebene hohe Inzidenz der Krankheit in Assoziation mit Osteoporose ist.

Zielführend ist hier weiterhin eine nachhaltige Etablierung antiinflammatorischer, prophylaktischer Maßnahmen. Insofern belegen die empirischen Erkenntnisse der vorliegenden Analyse zudem die unter Punkt 4.3 genannten Forderungen von Borromeo nach konsequenter Infektionsprophylaxe zur Vermeidung der BP-ONJ [Borromeo et al., 2011].

Ausgesprochen aussagekräftig ist die große Homogenität aller Vergleichsgruppen in Bezug auf das Therapiekonzept. Hier konnten weder strukturelle noch inhaltliche Abweichungen festgestellt werden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass das Wissen um die möglichen Komplikationen bei der zahnärztlichen Behandlung von Patienten unter Bisphosphonattherapie bei den Studienteilnehmern, welche den gesamten Fragebogen beantwortet haben, mehrheitlich auf einem aktuellen Stand ist. Denn das therapeutische Management geht hierbei mit den von den Fachgesellschaften publizierten Leitlinien konform. Trotzdem erscheint kontinuierliche Aufklärung und Weiterbildung der Kollegen notwendig, um die Behandler im gesamten Studiengebiet umfassend für das Krankheitsbild der BP-ONJ zu sensibilisieren.

5. Fazit

Die vorliegende Arbeit konnte hervorheben, dass die BP-ONJ eine ernstzunehmende Komplikation in der alltäglichen zahnärztlichen Behandlung darstellt. Allein im Untersuchungszeitraum waren annähernd 20 Prozent der Studienteilnehmer mit der Erkrankung konfrontiert. Dabei ist herauszustellen, dass in dieser Studie erstmals die Mehrzahl der beschriebenen Fälle nicht mit malignen Grunderkrankungen, sondern mit einer Osteoporose als Indikation für die Bisphosphonattherapie assoziiert war. Die Inzidenz der BP-ONJ in diesem Zusammenhang liegt mit rechnerisch 2,27 Prozent deutlich höher, als bislang mehrheitlich angenommen.

Zudem konnte gezeigt werden, dass das Gros der Teilnehmer gut über den erst seit 2003 bekannten Zusammenhang von Bisphosphonaten und Osteonekrosen der Kiefer informiert ist. Das therapeutische Konzept der Zahnärzte im Untersuchungsgebiet korreliert mehrheitlich eindeutig mit den von den internationalen Fachgesellschaften veröffentlichten Leitlinien. Dementsprechend ist aus den Maßnahmen, welche die befragten Behandler bei den unterschiedlichen Risikogruppen durchführen würden, keine unnötige Bereitschaft zu Eingriffen erkennbar, welche als Risikofaktoren für die Entstehung einer BP-ONJ belegt sind. Selbst die signifikant häufiger durchgeführten Parodontalbehandlungen der Vergleichsgruppe ($p=0,028$) verdeutlichen, dass eine konsequente Infektionsprophylaxe das Erkrankungsrisiko einer BP-ONJ nachhaltig senken kann. Auch die in der Arbeit belegte hohe Überweisungsbereitschaft der Studienteilnehmer zeigt, dass alle zur Verfügung stehenden Behandlungsmethoden zum Wohl der betroffenen Patienten ausgeschöpft werden.

Die Inzidenz der mit Osteoporose assoziierten BP-ONJ und die daraus resultierende Mehrheit an gemeldeten BP-ONJ-Fällen sind in der vorliegenden Arbeit statistisch belegt. Da die Ursache für die ermittelten Werte allein aus dem therapeutischen Vorgehen der Studienteilnehmer nicht ausreichend abgeleitet werden kann, sind weitere, auf der vorliegenden Studie aufbauende Untersuchungen dringend indiziert. Nur so kann das Erkrankungsrisiko bei

betroffenen Patienten unter Bisphosphonattherapie in Zukunft gesenkt werden.

6. Zusammenfassung

Einführung: Das Ziel der vorliegenden Dissertation war die Ermittlung der Inzidenz der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer im Landkreis Marburg-Biedenkopf für das Jahr 2009. Seit der Erstbeschreibung dieser Erkrankung durch Marx 2003, betonen zahlreiche Publikationen den engen Zusammenhang zwischen intravenöser Bisphosphonattherapie bei malignen Grunderkrankungen und dem Auftreten schwerer Nekrosen von Mandibula und Maxilla. Nur wenige Veröffentlichungen beleuchten das Auftreten einer BP-ONJ bei Patienten, die – meist oral – wegen einer Osteoporose mit Bisphosphonaten medikamentös behandelt werden. Das Hauptaugenmerk der hier vorliegenden Studie lag daher auf diesen Fällen. Grundlegend wurde zudem das Therapieregime der in der Studienregion ansässigen Zahnärzte mit den veröffentlichten Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften wie der DGZMK und der AAOMS verglichen.

Material und Methode: Unter den 129 im Untersuchungsgebiet lokalisierten Zahnarztpraxen wurde eine anonymisierte postalische Umfrage durchgeführt, an der sich die Kollegen auch im Internet beteiligen konnten. Zusätzlich wurde den Zahnärzten die Thematik noch auf einer Fortbildung nähergebracht. Final gingen 107 beantwortete Fragebögen in die Studie ein, von denen 95 Bögen in die detaillierte Auswertung genommen werden konnten.

Ergebnisse: 20 von 107 Teilnehmern nannten insgesamt 37 BP-ONJ-Fälle, von denen 23 (62,6%) mit einer Osteoporose assoziiert waren. Davon standen 14/23 (60,9%) mit oraler und 9/23 (30,1%) mit intravenöser Bisphosphonatgabe in Zusammenhang. In 14/37 Fällen (37,4%) war eine maligne Grunderkrankung die Indikation für die Bisphosphonattherapie, die stets mit intravenöser Applikation des Wirkstoffes verbunden war.

Insgesamt waren 23/37 Fälle (62,6%) mit intravenöser Bisphosphonatmedikation assoziiert sowie 14/37 (37,4%) mit oraler. Auf der Grundlage der BonEVA-Studie 2007 konnte für das Jahr 2009 eine Gesamtzahl von 1.014 Osteoporosepatienten unter Bisphosphonattherapie im Untersuchungsgebiet angenommen werden. Dementsprechend wurde eine BP-

6. Zusammenfassung

ONJ-Inzidenz von rechnerisch 2,27 bei dieser Grunderkrankung ermittelt. Das therapeutische Regime der Studienteilnehmer geht mehrheitlich mit den Leitlinien der internationalen Fachgesellschaften konform. Auffällig war, dass die 20 Zahnärzte, in deren Praxen BP-ONJ-Fälle aufgetreten waren, bei ihren Patienten unter oraler Bisphosphonattherapie signifikant seltener geschlossene Parodontaltherapien durchführten, als die Kollegen der Vergleichsgruppe ohne BP-ONJ-Patienten.

Folgerungen: Die vorliegende Dissertation zeigt, dass die Inzidenz der BP-ONJ in Assoziation mit einer Osteoporose als Grunderkrankung bislang – sowohl bei oraler als auch bei intravenöser Bisphosphonatgabe – deutlich unterschätzt wurde. In der Analyse des Therapieregimes der Studienteilnehmer konnte keine präzise Ursachendefinition für diese Beobachtung isoliert werden. Im Rahmen dessen wurde aber gezeigt, dass eine Entzündungsprophylaxe ein zentraler Ansatz ist, um das Risiko einer BP-ONJ nachhaltig zu minimieren.

7. Abstract

Purpose: The aim of this study was to detect the incidence of the 'Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw' (BP-ONJ) in association with osteoporosis in the year 2009 in the administrative district of Marburg-Biedenkopf in Hesse, Germany. Additionally, the therapeutic regimen of local dentists in the area was compared to the published guidelines of established international associations as DGZMK and AAOMS. Since the first description of BP-ONJ by Marx in 2003, many publications emphasize the close correlation of intravenous bisphosphonate treatment of malignant diseases and its initialisation of the severe bone disease, including maxilla and mandible. Only a few papers deal with the occurrence of BP-ONJ in patients receiving bisphosphonates for osteoporosis, mostly via oral application.

Methodology: A pilot postal survey including 129 dental offices within the investigation area was conducted. Besides, the dentists were invited to contribute on a continuing education. Finally 107 returned questionnaires were included in this study, out of which 95 survey forms were evaluated statistically.

Results: 20 of 107 questionnaires revealed a total amount of 37 cases of BP-ONJ, 23 of whom (62.6%) were linked to osteoporosis, whereby 14/23 (60.9%) of these were associated with oral bisphosphonate use and 9/23 (30.1%) with an intravenous one. 14/37 cases (37.4%) were related to malignant diseases, all with intravenous application of the agent. In summary, 23/37 cases (62.6%) were associated with intravenous bisphosphonate treatment and 14/37 (37.4%) with its oral application. 1.014 patients under bisphosphonate treatment because of osteoporosis were calculated in the investigation area in 2009. Consequently the incidence of BP-ONJ in connection with this disease got settled with 2.27%. The therapeutic regimen of the participants in this study correlated mostly with the internationally published guidelines of AAOMS and DGZMK. According to the oral application of the agent, still 20 dentists who reported cases of BP-ONJ conducted significantly less non-surgical periodontal interventions than the comparison group.

Conclusions: This dissertation reveals that the incidence of BP-ONJ in

7. Abstract

association with osteoporosis has presumably been underrated since, linked as well to oral and intravenous bisphosphonate treatment. Precise reasons for this observance could not be defined sufficiently within the therapeutic regimen of the participating dentists. Still, inflammation prophylaxis could be identified as a probable central aspect of reducing the risk of BP-ONJ.

8. Literaturverzeichnis

- AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - 2009 update. J Oral Maxillofac Surg 67 (5 Suppl). 2009, S. 2-12.
- Abu-Id MH, Açil Y, Gottschalk J und Kreusch T. Bisphosphonatassoziierte Osteonekrose des Kiefers. Mund Kiefer Gesichtschir, 10(2). 2008, S. 73-81.
- Adami S und Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review. Drug Saf 14 (3). 1996, S. 158-70.
- Ali SM, Esteva SM, Hortobagyi G, Harvey H, Seaman J, Knight R, Costa L und Lipton A. Safety and efficacy of bisphosphonates beyond 24 months in cancer patients. J Clin Oncol 19 (14). 2001, S. 3434-7.
- Allen MR. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: moving from the bedside to the bench. Cells Tissues Organs 189 (1-4). 2009, S. 289-94.
- Angiero F, Sannino C, Borloni R, Crippa R, Benedicenti S und Romanos GE. Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er:YAG laser. Lasers Med Sci 24 (6). 2009, S. 849-56.
- Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC, Latham L, Guadagnini JP, Gulley JL, Arlen PM, Wright JJ, Parnes H, Figg WD und Dahut WL. Higher incidence of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. Cancer Invest 27(2). 2009, S. 221-6.
- Arce K, Assael LA, Weissman JL und Markiewicz MR. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. J Oral Maxillofac Surg 67(5 Suppl.). 2009, S. 74-85.
- Assael LA. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. J Oral Maxillofac Surg 67(5 Suppl). 2009, S. 35-43.
- AWMF. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Leitlinie: Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ);http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-091I_S3_Bisphosphonat-assoziierte_Kiefernekrose_2012-04.pdf [letzter Zugriff: 15.09.2012]
- Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, Fenton R, Gahres N, Sausville E, Ord R und Meiller T. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. J Clin Oncol 24(6). 2006, S. 945-52.

8. Literaturverzeichnis

- Bagan JV, Jiménez Y, Gómez D, Sirera R, Poveda R und Scully C. Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. *Oral Oncol* 44(11). 2008, S. 1088-9.
- Baim S und Miller PD. Assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Res* 24 (4). 2009, S. 561-74.
- Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E und Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 24(34). 2005, S. 8580-7.
- Bartl R, von Treschkow E und Bartl C. Bisphosphonate. *Bisphosphonat-Manual*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2006, S. 251.
- Bock O und Felsenberg D. Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis--optimizing efficacy in clinical practice. *Clin Interv Aging* 3(2). 2008, S. 279-97.
- Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, Kreuser ED, Dornoff W, Gorbunova VA, Budde M und Bergström B. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 14 (9). 2003, S. 1399-405.
- Bohndorf K, Freyschmidt J und Stäbler A. *Handbuch Diagnostische Radiologie: Muskuloskelettales System 2*. Berlin – Heidelberg, 2005. S. 95.
- Borromeo GI, Tsao CE, Darby IB und Ebeling PR. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Aust Dent J* 56(1). 2011, S. 2-9.
- Boyce BF, Smith L, Fogelman I, Johnston E, Ralston S und Boyle IT. Focal osteomalacia due to low-dose diphosphonate therapy in Paget's disease. *Lancet* 1 (8381). 1984, S. 821-4.
- Carlson ER und Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 67(5 Suppl). 2009, S. 85-95.
- Cetiner S, Sucak GT, Kahraman SA, Aki Z, Kocakahyaoglu B, Gultekin SE, Cetiner M und Haznedar R. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *J Bone Miner Metab* 27 (4). 2009, S. 435-43.
- Chang JT, Green L und Beitz J. Renal failure with the use of Zoledronic acid. *N Engl J Med* 349 (17). 2003, S. 1676-9.
- Chapurlat RD und Meunier PJ. Fibrous dysplasia of bone. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 14 (2). 2000, S. 385-98.

8. Literaturverzeichnis

- Chapurlat RD, Arlot M, Burt-Pichat B, Chavassieux P, Roux JP, Portero-Muzy N und Delmas PD. Microcrack frequency and bone remodeling in postmenopausal osteoporotic women on long-term bisphosphonates: a bone biopsy study. *J Bone Miner Res* 22(10). 2007, S. 1502-9.
- Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, Galani E, Falagas ME, Tsakalos G, Visvikis A, Nikolakopoulou A, Acholos V, Karapanagiotidis G, Batziou E und Skarlos DV. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology* 76(3). 2009, S. 209-11.
- Costa FO, Takenaka-Martinez S, Cota LOM, Ferreira SD, Silva GLM und Costa JE. Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5-year follow-up. *J Clin Periodontol*, Online-Veröffentlichung 26.11.2011.
- DGZMK. [Online] http://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgzmkdocuments/Zahnaerztliche_Betreuung_von_Patienten_unternach_Bisphosphonat-Medikation.pdf [letzter Zugriff 17.07.2011].
- Dimopoulos MA, Kastiris E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Mouloupoulos LA, Bamia C, Terpos E, Tsionos K und Bamias A. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with BP: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 91. 2006, S. 968-71.
- Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, Migkou M, Eleftherakis-Papaiakovou E, Christoulas D, Terpos E und Bamias A. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 20(1). 2009, S. 117-20.
- Drake MT, Clarke BL und Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 83 (9). 2008, S. 1032-45.
- Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, Ebetino FH und Rogers MJ. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 296(2). 2001, S. 235-42.
- Durie BGM, Katz M und Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 353(1). 2005, S. 99-102.
- English BC, Baum CE, Adelberg DE, Sissung TM, Kluetz PG, Dahut WL, Price DK und Figg WD. A SNP in CYP2C8 is not associated with the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in men with castrate-resistant prostate cancer. *Ther Clin Risk Manag* 6. 2010, S. 579-83.

8. Literaturverzeichnis

- Estilo CL, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G und Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to Bevacizumab. *J Clin Oncol* 26(24). 2008, S. 4037-8.
- Estilo CL, Van Poznak CH, Williams T, Bohle GC, Lwin PT, Zhou Q, Riedel ER, Carlson DL, Schoder H, Farooki A, Fornier M, Halpern JL, Tunick SJ und Huryn JM. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy. *Oncologist* 13(8). 2008, S. 911-20.
- Favia G, Piattelli A, Sportelli P, Capodiferro S und Iezzi G. Osteonecrosis of the posterior mandible after implant insertion: a clinical and histological case report. *Clin Implant Dent Relat Res* 13(1). 2011, S. 56-63.
- Fehm T, Beck V, Banys M, Lipp HP, Hairass M, Reinert S, Solomayer EF, Wallwiener D und Krimmel M. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 102(3). 2009, S. 605-9.
- Fehm T, Felsenberg D, Krimmel M, Solomayer E, Wallwiener D und Hadji P. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients: recommendations for prevention and treatment. *Breast* 18(4). 2009, S. 213-7.
- Felsenberg D und Hoffmeister B. Necrosis of the jaw after high-dose bisphosphonate therapy. *Deutsches Ärzteblatt* 103. 2006, S. 3078.
- Ferlito S, Liardo C und Puzzo S. Dental extractions in patient treated with intravenous bisphosphonates and risk of osteonecrosis of jaws: presentation of a preventive protocol and case series. *Minerva Stomatol* 59(11-12). 2010, S. 593-601.
- Ferlito S, Liardo C und Puzzo S. Bisphosphonates and dental implants: a case report and a brief review of literature. *Minerva Stomatol* 60(1-2). 2011, S. 75-81.
- Ferrari S, Bianchi B, Savi A, Poli T, Multinu A, Balestreri A und Ferri A. Fibula free flap with endosseous implants for reconstructing a resected mandible in bisphosphonate osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 66(5). 2008, S. 999-1003.
- Filleul O, Crompton E und Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 136 (8). 2010, S. 1117-24.
- Fitton A und McTavish D. Pamidronate: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease. *Drugs* 41 (2). 1991, S. 289-318.
- Fleisher KE, Doty S, Kottal S, Phelan J, Norman RG und Glickman RS. The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution. *Cacif Tissue Res Suppl* 10-10a. 1968.

8. Literaturverzeichnis

- Frauenfelder FW und Frauenfelder FT. Adverse ocular drug reactions recently identified by the National Refistry of Drug-Induced Ocular Side Effects. *Ophthalmology* 111 (7). 2004, S. 1275-9.
- Freiburger JJ. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 67(5 Suppl). 2009, S. 96-106.
- Garnero P, Gineyts E, Riou JP und Delmas PD. Assessment of bone resorption with a new marker of collagen degradation in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 79(3). 1994, S.780-5.
- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) [Online] <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Inzidenz/atlas.html> [letzter Zugriff: 26.01.2011].
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes. [Online]. http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=13742&p_sprache=D. 2009. [letzter Zugriff 18.05.2011].
- Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G und Traverset R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 339 (14). 1998, S. 947-52.
- Gonzalez-Moles MA und Bagan-Sebastian JV. Alendronate-related oral mucosa ulcerations. *J Oral Patol Med* 29 (10). 2000, S. 514-8.
- Green, JR. Antitumor effects of Bisphosphonates. *Cancer* 97 (Suppl 3). 2003, S. 840-7.
- Greuter S, Schmid F, Ruhstaller T und Thuerlimann B. Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw. *Ann Oncol* 19(12). 2008, S. 2091-2.
- Grötz KA und Al-Nawas B. Persisting alveolar sockets-a radiologic symptom of BP-ONJ? *J Oral Maxillofac Surg* 64(10). 2006, S. 1571-2.
- Grötz KA, Schmidt BLJ, Walter C und Al-Nawas B. Bei welchen Bisphosphonat-Patienten darf ich eigentlich implantieren? Ein systematisches Review. *Z Zahnärztl Impl* 26(2). 2010, S. 153-61.
- Hale GM und Querry RM. Optical Constants of Water in the 200-nm to 200-microm Wavelength Region. *Appl Opt* 12(3). 1973, S. 555-63.
- Hansen T, Kunkel M, Springer E, Walter C, Weber A, Siegel E und Kirkpatrick JC. Actinomycosis of the jaws – histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchows Arch* 451. 2007, S. 1009-17.
- Hansen T, Kunkel M, Weber A und Kirkpatrick CJ. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 35(3). 2006, S. 155-60.

8. Literaturverzeichnis

- Harnick HI, Papapoulos SE, Blanksma HJ, Moolenaar AJ, Vermeij P und Bijvoet OL. Paget's disease of bone: early and late responses to three different modes of treatment with aminohydroxypropylidene Bisphosphonate (APD. Br Med J (Clin Res Ed) 295 (6609). 1987, S. 1301.
- Häussler B, Gothe H, Göl D, Glaeske G, Pientka L und Felsenberg D. Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany - the BonEVA Study. Osteoporos Int, 18(1). 2007, S. 77-84.
- Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M und Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. Am J Med 121(6). 2008, S.475-83.
- Ho L, Quan V und Henderson R. Zoledronate-related osteonecrosis of the mandible. Clin Nucl Med 33(1). 2008, S. 68-70.
- Hoff AO, Toth B, Hu M, Hortobagyi GN und Gagel RF. Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. Ann N Y Acad Sci 1218(1). 2011, S. 47-54.
- Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Cui J, Adamus A, Gagel RF und Hortobagyi Ana O. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. J Bone Miner Res 23(6). 2008, S. 826-36.
- Hong JW, Nam W, Cha IH, Chung SW, Choi HS, Kim KM, Kim KJ, Rhee Y und Lim SK. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the first report in Asia. Osteoporos Int 21(5). 2010, S. 847-53.
- Iwamoto J, Sato J, Takeda T und Matsumoto H. Role of sport and exercise in the maintenance of female bone health. J Bone Miner Metab. 5 2009, S. 530-537.
- Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D und Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. Ann Oncol. 18(12). 2007, S. 2015-9.
- Jung TI, Hoffmann F, Glaeske G und Felsenberg D. Disease-specific risk for an osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy. J Cancer Res Clin Oncol 136(3). 2010, S. 363-70.
- Junquera L und Gallego L. Nonexposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: another clinical variant? J Oral Maxillofac Surg 66(7). 2008, S. 1516-7.
- Kanis JA und McCoskey EV. Bisphosphonates in multiple myeloma. Cancer 88 (12 Suppl). 2000, S. 3022-32.

8. Literaturverzeichnis

- King AE und Umland EM. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy* 28(5). 2008, S. 667-77.
- Kohno N, Aogi K, Minami H, Nakamura S, Asaga T, Iino Y, Watanabe T, Goessl C, Ohashi Y und Takashima T. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 23 (15). 2005, S. 3314-21.
- Kubalek I, Fain O, Paries J, Kettaneh A und Thomas M. Treatment of reflex sympathetic dystrophy with pamidronate: 29 cases. *Rheumatology (Oxford)* 40 (12). 2001, S. 1394-7.
- Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, Garrett-Sinha LA und Raghavan S. Inhibition of Oral Mucosal Cell Wound Healing by Bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 66. 2008, S. 839-847.
- Lee CYS, David T und Nishime M. Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a report of 2 cases. *J Oral Implantol* 33(6). 2007, S. 371-82.
- Lesclous P, Najm SA, Carrel JP, Baroukh B, Lombardi T, Willi JP, Rizzoli R, Saffar JL und Samson J. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation? *Bone* 45(5). 2009, S. 843-52.
- Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, Hutchinson M, Lathon PV, Sanchez G, Silver P, Chandra M, McCloskey CA, Staffa JA, Willy M, Selby JV, Go AS, Maconi G und Porro GB. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg*, 68(2). 2010, S. 243-53.
- Maconi G. und Bianchi Porro G. Multiple ulcerative esophagitis caused by alendronate. *Am J Gastroenterol* 90(10). 1995, S.1889-90.
- Madrid C und Sanz M. What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res* 20(4). 2009, 87-95.
- Malden N, Beltes C und Lopes V. Dental extractions and bisphosphonates: the assessment, consent and management, a proposed algorithm. *Br Dent J* 206(2). 2009, S. 93-98.
- Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M und Vescovi P. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 40(3). 2011, S. 277-84.
- Marini JC. Do bisphosphonates make children's bones better or brittle? *N Engl J Med* 349. 2003, S. 423-6.

8. Literaturverzeichnis

- Markowitz GS, Fine PL, Stack JL, Kunis CL, Radhakrishnan J, Palecki W, Park J, Nasr SH, Hoh S, Siegel DS und D'Agati VD. Toxic acute tubular necrosis following treatment with Zoledronate (Zometa). *Kidney Int* 64 (1). 2003, S. 281-9.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 9 2003, S. 1115-7.
- Marx RE. Reconstruction of defects caused by bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 67(5 Suppl). 2009, S. 107-19.
- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M und Broumand V. Bisphosphonat-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition prevention and treatment. *J Oral Maxillofac. Surg* 63 (11). 2005, S. 1567-75.
- Marx RE. Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws (History, Prevention, and Treatment). Quintessence Publishing Co, Inc., 2007.
- Marx RE, Cillo JE und Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 65(12). 2007, S. 2397-2410.
- Matos MA, Tannuri U und Guarniero R. The effect of zoledronate during bone healing. *J Orthop Traumatol* 11(1). 2010, S. 7-10.
- Mavrokokki T, Cheng A, Stein B und Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 65(3). 2007, S. 415-23.
- Mawardi H, Treister N, Richardson P, Anderson K, Munshi N, Faiella RA und Woo SB. Sinus tracts - an early sign of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws? *J Oral Maxillofac Surg* 67(3). 2009, S. 593-601.
- Mellado-Valero A, Ferrer-García JC, Calvo-Catalá J und Labaig-Rueda C. Implant treatment in patients with osteoporosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 15(1). 2010, S. e52-7.
- Mian M, Beghé F, Caprio A, Aloj R und Bertelli A. Tolerability and safety of clodronate therapy in bone diseases. *Int J Clin Pharmacol Res* 11 (2). 1991, S. 107-14.
- Milhaud G, Labat ML und Moricard Y. (Dichloromethylene-) diphosphonate-induced impairment of T-lymphocyte function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 80(14). 1983, S. 4469-73.
- Mücke T, Haarmann S, Wolff KD und Hölzle F. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws treated by surgical resection and immediate

8. Literaturverzeichnis

- osseous microvascular reconstruction. J Craniomaxillofac Surg 37 (5). 2009, S. 291-7.
- Mücke Z, Koschinski J, Deppe H, Wagenpfeil S, Pautke C, Mitchell DA, Wolff KD und Hölzle F. Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Cancer Res Clin Oncol. 137(5). 2011, S.907-13.
 - Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu W, Mangood A, Russell RGG und Ebetino FH. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. Bone 38(5). 2006, S. 617-27.
 - Nocini PF, Saia G, Bettini G, Ragazzo M, Blandamura S, Chiarini L und Bedogni A. Vascularized fibula flap reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis. Eur J Surg Oncol 35 (4). 2009, S. 373-9.
 - Novince CM, Ward BB und McCauley LK. Osteonecrosis of the jaw: an update and review of recommendations. Cells Tissues Organs 189 (1-4). 2009, S. 275-83.
 - Oizumi T, Funayama H, Yamaguchi K, Yokoyama M, Takahashi H, Yamamoto M, Kuroishi T, Kumamoto H, Sasaki K, Kawamura H, Sugawara S und Endo Y. Inhibition of Necrotic Actions of Nitrogen-Containing Bisphosphonates (NBPs) and Their Elimination From Bone by Etidronate (aNon-NBP): A Proposal for Possible Utilization of Etidronate as a Substitution Drug for NPBs. J Oral Maxillofac Surg 68(5). 2010, S. 1043-54.
 - Ortega C, Faggiuolo R, Vormola R, Montemurro F, Nanni D, Goia F und Aglietta M. Jaw complications in breast and prostate cancer patients treated with zoledronic acid. Acta Oncol 45(2). 2006, S. 216-7.
 - Otto S, Abu-Id MH, Fedele S, Warnke PH, Becker ST, Kolk A, Mücke T, Mast G, Köhnke R, Volkmer E, Haasters F, Lieger O, Iizuka T, Porter S, Campisi G, Colella G, Ploder O, Neff A, Wiltfang J, Ehrenfeld M, Kreusch T, Wolff KD, Stürzenbaum SR, Schieker M und Pautke C. Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: Not just a sporadic coincidence - a multi-centre study. J Craniomaxillofac Surg. 39(4). 2011, 272-7.
 - Otto S, Hafner S und Grötz KA. The role of inferior alveolar nerve involvement in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Oral Maxillofac Surg 67(3). 2009, S. 589-92.
 - Otto S, Hafner S, Mast G, Tischer T, Volkmer E, Schieker M, Stürzenbaum SR, von Tresckow E, Kolk A, Ehrenfeld M und Pautke C. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Is pH the Missing Part in the Pathogenesis Puzzle? J Oral Maxillofac Surg 68 (5). 2010, S. 1158-1161.

8. Literaturverzeichnis

- Otto S, Schuler K, Ihrler S, Ehrenfeld M und Mast G. Osteonecrosis or metastases of the jaw or both? Case report and review of the literature. J Oral Maxillofac Surg 68(5). 2010, S. 1185-8.
- Pautke C, Bauer F, Bissinger O, Tischer T, Kreutzer K, Steiner T, Weitz J, Otto S, Wolff KD, Stürzenbaum SR und Kolk A. Tetracycline bone fluorescence: a valuable marker for osteonecrosis characterization and therapy. J Oral Maxillofac Surg 68(1). 2010, S. 125-9.
- Pautke C, Bauer F, Otto S, Tischer T, Steiner T, Weitz J, Kreutzer K, Hohlweg-Majert B, Wolff KD, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum SR und Kolk A. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study. J Oral Maxillofac Surg 69(1). 2011, S. 84-91.
- Pautke C, Bauer F, Tischer T, Kreutzer K, Weitz J, Kesting M, Hölzle F, Kolk A, Stürzenbaum SR und Wolff KD. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 67(3). 2009, S. 471-6.
- Pautke C, Tischer T, Neff A, Horch HH und Kolk A. In vivo tetracycline labeling of bone: an intraoperative aid in the surgical therapy of osteoradionecrosis of the mandible. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 102(6). 2006, S. e10-13.
- Piesold JU, Al-Nawas B und Grötz KA. Osteonecrosis of the jaws by long term therapy with bisphosphonates. Mund Kiefer Gesichtschir 10 (5). 2006, S. 287-300.
- Pigrau C, Almirante B, Rodriguez D, Larrosa N, Bescos S, Raspall G und Pahissa A. Osteomyelitis of the jaw: resistance to clindamycin in patients with prior antibiotics exposure. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 28 (4). 2009, S. 317-23.
- Polizotto MN, Cousins V und Schwarer AP. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. Br J Haematol 132. 2006, S. 114.
- Ramaswamy B und Shapiro CL. Bisphosphonates in the prevention and treatment of bone metastases. Oncology (Williston Park). 2003, S. 1261-72, 1277-8; 1280.
- Rayman S, Almas K und Dincer E. Bisphosphonate-related jaw necrosis: a team approach management and prevention. Int J Dent Hyg 7(2). 2009, S. 90-95.
- Reid IR. Bisphosphonates: new indications and methods of administration. Curr Opin Rheumatol 15 (4). 2003, S. 458-63.
- Reinholz GG, Getz B, Pederson L, Sanders ES, Subramaniam M, Ingle NJ und Spelsberg TC. Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblasts. Cancer Res 60 (21). 2000, S. 6001-7.

8. Literaturverzeichnis

- Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L und Cislighi E. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. *Ann Oncol* 20 (1). 2009, S. 137-45.
- Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, Grbic J, Jontell M, Landesberg R, Laslop A, Wollenhaupt M, Papapoulos S, Sezer O, Sprafka M und Reginster J-Y. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 42(5). 2008, S. 841-7.
- Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J und Frith JC. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 88(12 Suppl.). 2000, S. 2961-78.
- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, Apffelstaedt J, Hussein MA, Coleman RE, Reitsma DJ, Chen BL und Seaman JJ. Long-term efficacy and safety of Zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 98 (8). 2003, S. 1735-44.
- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, De Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, Reitsma D und Seaman J. Long-term efficiency and safety of Zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 100 (12). 2004, S. 2613-21.
- Ruggiero SL, Fantasia J und Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102(4). 2006, S. 433-41.
- Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH und Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 19(6). 2008, S. 733-59.
- Sabokbar A, Fujikawa Y, Murray DW und Athanasou NA. Bisphosphonates in bone cement inhibit PMMA particle induced bone resorption. *Ann Rheum Dis* 57 (10). 1998, S. 614-8.
- Sansoni P, Passeri G, Fagnoni F, Mohagheghpour N, Snelli G, Brianti V und Engleman EG. Inhibition of antigen-presenting cell function by alendronate in vitro. *J Bone Miner Res* 10(11). 1995, S. 1719-25.
- Santini D, Gentilucci V, Vincenzi B, Picardi A, Vasaturo F, La Cesa A, Onori N, Scarpa S und Tonini G. The antineoplastic role of

8. Literaturverzeichnis

- bisphosphonates: from basic research to clinical evidence. *Ann Oncol* 14 (10). 2003, S. 1468-76.
- Sarasquete ME, González M, San Miguel JF und García-Sanz R. Bisphosphonate-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors. *Oral Dis* 15 (6). 2009, S. 382-7.
 - Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, Golub E und Rodan GA. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 88(6). 1991, S. 2095-2105.
 - Schwabe U und Ziegler R. Osteoporosemittel. [Buchverf.] Paffrath D (Hrsg.). Arzneimittelverordnungsreport 2010. Berlin, Heidelberg: Springer, 2009, S. 769-83.
 - Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B und Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. *J Am Dent Assoc* 140 (1). 2009, S. 51-66.
 - Sewerynek E und Stuss M. The role of i.v. ibandronate administration in osteoporosis therapy. *Endokrynol Pol* 62(1). 2011, S. 51-62.
 - Shin E-Y, Kwon Y-H, Herr Y, Shin S-I und Chung JH. Implant failure associated with oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Periodontal Implant Sci* 40(2). 2010, S. 90-5.
 - Silverman SL und Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med* 122 (2 Suppl). 2009, S. S33-45.
 - Silverstein P. Smoking and wound healing. *Am J Med* 93(1a). 1992, S. 22-4.
 - Siris ES. Bisphosphonates and iritis. *Lancet* 341 (8842). 1993, S. 43-7.
 - Stein A, Benayahu D, Maltz L und Oron U. Low-level laser irradiation promotes proliferation and differentiation of human osteoblasts in vitro. *Photomed Laser Surg* 23(2). 2005, S. 161-6.
 - Taylor KH, Middlefell LS und Mizen KD. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 48(3). 2010, S. 21-3.
 - Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, Boukovinas I, Koloutsos GE, Teleioudis Z, Kitikidou K, Paraskevopoulos P, Zervas K und Antoniadis K. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 27(32). 2009, S. 5356-62.
 - Van den Wyngaert T, Claeys T, Huizing MT, Vermorken JB und Fossion E. Initial experience with conservative treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome. *Ann Oncol* 20(2). 2009, S. 331-6.

8. Literaturverzeichnis

- Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Fornaini C, Bonanini M, Rocca JP und Nammour S. Nd:YAG laser biostimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: clinical experience in 28 cases. *Photomed Laser Surg* 26(1). 2008, S. 37-46.
- Vieillard MH, Maes JM, Penel G, Facon T, Magro L, Bonnetterre J und Cortet B. Thirteen cases of jaw osteonecrosis in patients on bisphosphonate therapy. *Joint Bone Spine* 75(1). 2008, S. 34-40.
- Walter C, Al-Nawas B, Du Bois A, Buch L, Harter P und Grötz KA. Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients. *Cancer* 115 (8). 2009, S. 1631-7.
- Wang EP, Kaban LP, Strewler GJ, Raje N und Troulis MJ. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 65(7). 2007, S. 1328-31.
- Wessel JH, Dodson TB und Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 66(4). 2008, S. 625-31.
- Wilkinson JM, Stockley I, Peel NF, Hamer AJ, Elson RA, Barrington NA und Eastell R. Effect of pamidronate in preventing local bone loss after total hip arthroplasty: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Bone Miner Res* 16 (3). 2001, S. 556-64.
- Wong BR, Rho J, Arron J, Robinson E, Orlinick J, Chao M, Kalachikov S, Cayani E, Bartlett FS, Frankel WN, Lee SY und Choi Y. TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem* 272 (40). 1997, S. 25190-25194.
- Wongchuensoontorn C, Liebehenschel N, Wagner K, Fakler O, Gutwald R, Schmelzeisen R und Sauerbier S. Pathological fractures in patients caused by bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: report of 3 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 67(6). 2009, S. 1311-6.
- Woo SB, Hellstein JW und Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 144(10). 2006, S. 753-61.
- Yamaguchi K, Oizumi T, Funayama H, Kawamura H, Sugawara S und Endo Y. Osteonecrosis of the jawbones in 2 osteoporosis patients treated with nitrogen-containing bisphosphonates: osteonecrosis reduction replacing NBP with non-NBP (etidronate) and rationale. *J Oral Maxillofac Surg* 68(4). 2010, S. 889-97.
- Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E und Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered

8. Literaturverzeichnis

bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int* 18(10). 2008, S. 1363-70.

- Young P, Finn BC und Bruetman JE. Numb chin syndrome by biphosphonates. *Eur J Intern Med* 19(7). 2008, S. 557.
- Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, Krikelis D und Terpos E. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 cases. *Brit J Haemat.* 2006, S. 620-3

9. Anhang

9.1 Begleitschreiben und Fragebogen

Sehr geehrte Frau Kollegin,
sehr geehrter Herr Kollege,

das Krankheitsbild der Bisphosphonat-assoziierten Nekrose der Kieferknochen (Syn: BRONJ, BP-ONJ, Osteochemonekrose) wurde erstmals 2003 beschrieben. Aufgrund mitunter sehr schwerer und langwieriger Krankheitsverläufe rückte die BP-ONJ in den letzten Jahren vermehrt in den gemeinsamen Blickpunkt von Zahnärzten, Oral- und MKG-Chirurgen. Viele Fragen bezüglich Ätiologie, Pathogenese und Therapie sind aber bis heute weiterhin ungeklärt.

Aus diesem Grunde möchten wir Sie, liebe Kolleginnen und Kollegen, herzlich bitten, sich einen Moment Zeit zu nehmen und uns durch die Beantwortung der Fragen unter www.bponj.de weiterzuhelfen.

Ziel unserer Umfrage, die freundlicherweise vom Kreisverband Marburg-Biedenkopf unterstützt wird, ist es, von Ihnen, den niedergelassenen Zahnärzten im Landkreis, Informationen über die Anzahl erkrankter Patienten und Art und Umfang interventioneller Eingriffe in Ihrer Praxis bei Patienten zu erhalten, die unter oraler bzw. intravenöser BP-Medikation stehen. Ihre Angaben werden selbstverständlich **streng vertraulich und anonym behandelt!** Die Umfrage wird nicht mehr als zirka fünf Minuten Ihrer Zeit benötigen.

Wir als Kliniker der Philipps-Universität Marburg erhoffen uns, aus den Ergebnissen wichtige Hinweise für mögliche künftige Therapiekonzepte und den Umgang mit den betroffenen Patienten ziehen zu können, über deren Ergebnisse wir Sie gerne nach Abschluss der Erhebung informieren werden.

Herzlichen Dank für Ihre Hilfe im Voraus!

Mit freundlichen Grüßen,

Ihr Team der MKG-Chirurgie der Philipps-Universität Marburg



Univ.-Prof. Dr. Dr. Andreas Neff



ZA Peter Hansen

9. Anhang

Fragebogen zur Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer

	Ja	Nein	
1. Haben Sie in Ihrer Praxis im Jahr 2009 Patienten mit einer Kiefernekrose unter Bisphosphonat(BP)-Medikation betreut? (Wenn ,NEIN' bitte weiter mit Frage 8)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. Wenn Ja , wie viele Patienten mit einer Kiefernekrose unter BP-Therapie haben Sie im Jahr 2009 betreut? Anzahl: _____			
3. Wie viele Patienten davon erhielten bzw. erhalten ein BP aufgrund einer Osteoporose ? intravenös Anzahl: _____ oral Anzahl: _____			
4. Wie viele Patienten davon erhielten bzw. erhalten ein BP intravenös infolge einer malignen Grunderkrankung , wie z.B. ossäre Metastasen maligner Neoplasien? Anzahl: _____			
	Ja	Nein	Vielleicht
5. Wie ist Ihr Vorgehen bei Patienten mit einer manifesten BP-assoziierten Osteonekrose des Kiefers ? (Mehrfachnennungen möglich, wenn 'Ja' bitte die Anzahl der Patienten eintragen, bei denen Sie diese Art der Therapie durchgeführt haben)	Anzahl:		
<input type="checkbox"/> Absetzen der BP-Medikation	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Antibiotika-Therapie	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Auftragen von Salbenverbänden	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> engmaschiger Recall	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Entfernung des nekrotischen Knochens	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Freie Granulation	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> histologische Aufarbeitung	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Plastische Wunddeckung	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Rücksprache mit dem behandelnden Arzt	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> passierte/flüssige Kost oder Sondenkost	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> stationäre Aufnahme	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Überweisung	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Verschreiben von Schmerzmitteln	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Sind bei Ihren Patienten schon einmal Komplikationen im Verlauf einer BP-ONJ-Therapie aufgetreten? Wenn ,Ja' welcher Art waren diese Komplikationen		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Fisteln			
<input type="checkbox"/> Mitbeteiligung/Verlust von Zähnen			
<input type="checkbox"/> Pathologische Fraktur			
<input type="checkbox"/> Sensibilitätsstörungen			
<input type="checkbox"/> Funktionseinschränkungen			
<input type="checkbox"/> Motilitätsstörungen			
<input type="checkbox"/> Rezidiv, persis. Nekrose			
<input type="checkbox"/> Andere: _____			
7. Wie viele der von Ihnen behandelten BP-Patienten sind nach Therapie der ONJ bislang beschwerdefrei ? Anzahl nach oraler BP-Gabe : _____ Anzahl nach intravenöser BP-Gabe : _____			

9. Anhang

	Ja	Nein	Vielleicht
8. Welche Art von Eingriffen würden Sie selbst bei einer am Risikoprofil orientierten Sanierung vor geplanter BP-Therapie durchführen? <ul style="list-style-type: none"> • Extraktionen <input type="checkbox"/> • Implantationen <input type="checkbox"/> • Osteotomien zur Zahnentfernung <input type="checkbox"/> • Parodontaltherapie (geschlossen) <input type="checkbox"/> • Parodontalchirurgie (offen) <input type="checkbox"/> • Wurzelspitzenresektion <input type="checkbox"/> • Keine, ich würde den Patienten überweisen <input type="checkbox"/> • Andere, nämlich: _____ <input type="checkbox"/> 			
9. Welche Art von Eingriffen führen Sie bei Patienten unter laufender BP-Gabe , z.B. aufgrund einer Osteoporose durch? <ul style="list-style-type: none"> • Extraktionen <input type="checkbox"/> • Implantationen <input type="checkbox"/> • Osteotomien zur Zahnentfernung <input type="checkbox"/> • Parodontaltherapie (geschlossen) <input type="checkbox"/> • Parodontalchirurgie (offen) <input type="checkbox"/> • Wurzelspitzenresektion <input type="checkbox"/> • Keine, ich würde den Patienten überweisen <input type="checkbox"/> • Andere, nämlich: _____ <input type="checkbox"/> 			
10. Welche Art von Eingriffen führen Sie bei Patienten unter laufender BP-Gabe infolge einer ossären Metastase maligner Neoplasien durch? <ul style="list-style-type: none"> • Extraktionen <input type="checkbox"/> • Implantationen <input type="checkbox"/> • Osteotomien zur Zahnentfernung <input type="checkbox"/> • Parodontaltherapie (geschlossen) <input type="checkbox"/> • Parodontalchirurgie (offen) <input type="checkbox"/> • Wurzelspitzenresektion <input type="checkbox"/> • Keine, ich würde den Patienten überweisen <input type="checkbox"/> • Andere, nämlich: _____ <input type="checkbox"/> 			
11. Wie lange empfehlen Sie eine Zahnersatzkarenz mit einem herausnehmbaren Zahnersatz nach Entfernung von Zähnen unter laufender oraler BP-Gabe _____ Wochen unter laufender intravenöser BP-Gabe _____ Wochen nach Abschluss einer intravenösen BP-Gabe _____ Wochen			
12. Ich bin <input type="checkbox"/> Zahnarzt <input type="checkbox"/> FZA/ TSP Parodontologie <input type="checkbox"/> FZA-Oralchirurgie <input type="checkbox"/> MKG-Chirurg <input type="checkbox"/> FZA-KFO			
13. Wie viele Patienten haben Sie 2009 im Durchschnitt <i>pro Quartal</i> behandelt? Anzahl: _____			
14. Meine Praxis befindet sich in: <input type="checkbox"/> Biedenkopf <input type="checkbox"/> Gladenbach <input type="checkbox"/> Marburg <input type="checkbox"/> anderer Ort: _____			

Ihre Angaben werden selbstverständlich absolut vertraulich und anonym behandelt.
 Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne unter der **Telefonnummer 06421/5863208** zur Verfügung.
 Bitte schicken Sie uns den beantworteten Bogen entweder im **vorbereiteten Rückumschlag** oder unter der **Fax-Nummer: 06421/ 5868990** zu. Alternativ steht Ihnen der Fragebogen auch unter **www.bponj.de** zur anonymen Beantwortung im Internet zur Verfügung!

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit!

Ihr Team der MKG-Chirurgie Marburg

9. Anhang

9.2 Resultate

		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>	<u>11</u>
Frage												
1.		N	J	N	J	N	N	N	J	J	N	N
2.			1		1				1	1		
3.	oral		1									
	i.v.				1							
4.									1	1		
5.	a)				1							
	b)				1							
	c)											
	d)				1							
	e)				1							
	f)											
	g)											
	h)											
	i)				1							
	j)											
	k)				1				1			
	l)		1		1				1	1		
	m)											
6.	J/N				J					J		
	a)											
	b)											
	c)											
	d)											
	e)											
	f)				1							
	g)											
	h)											
7.	oral		1									
	i.v.				1					1		
8. 9. 10.	a)		8J,9J		8V,9J			8V,9V, 10V	8J,9J, 10N	8J,9N, 10N	8J,9N	8J,9N, 10N
	b)				8N,9N			8N,9N, 10N	8J,9N, 10N	8N,9N, 10N	8J,9N	8N,9N, 10N
	c)		8J		8N,9N			8N,9N, 10N	8J,9N, 10N	8J,9N, 10N	8J,9N	8J,9N, 10N
	d)		8J,9J		8V,9J			8N,9N, 10N	8J,9J, 10N	8J,9J, 10N	8J,9J	8J,9N, 10N
	e)		8J		8N,9N			8N,9N, 10N	8J,9J, 10N	8N,9N, 10N	8J,9J	8N,9N, 10N
	f)				8N,9N			8N,9N, 10N	8J,9J, 10N	8J,9N, 10N	8J	8J,9N, 10N
	g)		10J	8J,9J, 10J	10J	8J,9J, 10J	9J,10J	8N,9N, 10N	10J		8N,10J	9N,10N
	h)											
11.	oral				7		8		6	3	2	
	i.v.						12		6	3	4	
	nach				12		12			3	4	
12.	e)	a)	a)	a)	a)	a)	a)	a)	a)	b)	b)	a)
13.		550	400	350	600				500	360	500	650
14.	d)	d)	d)	d)	d)	c)	d)	d)	d)	b)	c)	d)

9. Anhang

		<u>12</u>	<u>13</u>	<u>14</u>	<u>15</u>	<u>16</u>	<u>17</u>	<u>18</u>	<u>19</u>	<u>20</u>	<u>21</u>	<u>22</u>	<u>23</u>	<u>24</u>
Frage														
1.		N	N	J	N	N	N	N	J	N	N	N	N	N
2.				1					3					
3.	oral								2					
	i.v.													
4.				1					1					
5.	a)													
	b)													
	c)													
	d)								1					
	e)													
	f)													
	g)													
	h)													
	i)								1					
	j)													
	k)													
	l)			1					1					
	m)													
6.	J/N			J										
	a)			1										
	b)													
	c)													
	d)													
	e)													
	f)			1										
	g)													
	h)													
7.	oral								2					
	i.v.			1					1					
8. 9. 10.	a)	8J, 9N, 10N		8J, 9N, 10N		8J, 9J	8J	8N, 9N, 10N		8V, 9V	8J		8J	8J, 9V, 10N
	b)	8J, 9N, 10N		8N, 9N, 10N		8J	8J	8N, 9N, 10N		8N, 9N	8N			8V, 9N, 10N
	c)	8J, 9N, 10N		8J, 9N, 10N		8J	8J	8N, 9N, 10N		8N, 9N	8N			8J, 9V, 10N
	d)	8J, 9V, 10N	8J, 9J, 10J	8J, 9N, 10N		8J, 9J	8J	8N, 9N, 10N	9J	8V, 9V	8J		8J, 9J	8J, 9V, 10N
	e)	8J, 9N, 10N		8N, 9N, 10N		8J	8J	8N, 9N, 10N		8N, 9N	8N			8J, 9V, 10N
	f)	8V, 9N, 10N		8J, 9N, 10N		8J	8J	8N, 9N, 10N		8N, 9N	8N			8V, 9V, 10N
	g)	8N, 9J, 10J	8J	9N, 10N		10J	9J, 10J	8N, 9N, 10N	8J, 10J	8N, 9N, 10J	9J, 10J	8J, 9J, 10J	10J	8V, 9V, 10J
	h)													
11.	oral	6	8			7,5	8							0,3
	i.v.	8	8			7,5	8							4
	nach	4	8			7,5	2			6				2
12.		d)	a)	b)	e)	b)	a)	e)	a)	a)	a)	e)	a)	b)
13.		300	500	850	500	300	350				600	900	500	450
14.		c)	d)	a)	c)	c)	c)	c)	c)	d)	c)	c)	c)	d)

9. Anhang

		<u>25</u>	<u>26</u>	<u>27</u>	<u>28</u>	<u>29</u>	<u>30</u>	<u>31</u>	<u>32</u>	<u>33</u>	<u>34</u>	<u>35</u>	<u>36</u>	<u>37</u>
Frage														
1.		J	N	N	N	J	N	N	N	N	J	N	N	N
2.		2				2					2			
3.	oral	1												
	i.v.										2			
4.		1				2								
5.	a)	2												
	b)	2												
	c)													
	d)					1								
	e)													
	f)													
	g)													
	h)													
	i)													
	j)													
	k)	2												
	l)					2					2			
	m)													
6.	J/N	J				J					N			
	a)					1								
	b)													
	c)					1								
	d)													
	e)													
	f)													
	g)													
	h)													
7.	oral													
	i.v.	1				2								
8. 9. 10.	a)	8J		8J	8J	8J	8V, 9V	9N, 10N	8N	8J, 9J, 10V	8V	8N, 9N, 10N	8J	
	b)	8N				8N		9N, 10N	8N	8N, 9N, 10N		8N, 9N, 10N	8N	
	c)	8J				8J		9N, 10N	8N	8J, 9N, 10N		8N, 9N, 10N	8N	
	d)	8J		8J, 9V		8J	8V	9J, 10J	8V, 9V	8J, 9V, 10V	8V	8N, 9N, 10N	8J	
	e)	8N		8J		8N		9N, 10N	8N	8J, 9N, 10N		8N, 9N, 10N	8N	
	f)	8N				8J		9N, 10N	8N	8V, 9N, 10N		8N, 9N, 10N	8J	
	g)	9J, 10J	8J, 9J, 10J	9J, 10J	9J, 10J	8N, 9J, 10J	8J, 9J, 10J		8J, 10J	9V, 10V	9J, 10J	8J, 9J, 10J	9J, 10J	
	h)													
11.	oral	6		2		1	4					12	12	
	i.v.	6		2		2	4					12	12	
	nach	6		2		2	0			26		12	10	
12.	a)	a)	a)	a)	a)	a)	a)	a)	a)	a)	a)	b)	a)	e)
13.		600	250	400		700	1150	250	300	550	620	580	500	
14.		d)	d)		d)	c)	c)	c)	c)	d)	d)	d)	d)	a)

9. Anhang

		<u>38</u>	<u>39</u>	<u>40</u>	<u>41</u>	<u>42</u>	<u>43</u>	<u>44</u>	<u>45</u>	<u>46</u>	<u>47</u>	<u>48</u>	<u>49</u>	<u>50</u>
	Frage													
1.		J	J	J	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
2.		5	1	3										
3.	oral	3		2										
	i.v.	1	1											
4.		1		1										
5.	a)													
	b)			2										
	c)													
	d)			2										
	e)													
	f)													
	g)													
	h)			2										
	i)			2										
	j)													
	k)													
	l)	5	1	1										
	m)			2										
6.	J/N	J		J										
	a)													
	b)													
	c)													
	d)													
	e)													
	f)													
	g)													
	h)													
7.	oral	3		2										
	i.v.	2	1	1										
8. 9. 10.	a)	8J, 9N, 10N	8J, 9J, 10N	8J, 9J	8N, 9N, 10N					8J, 9J, 10J	8J, 9J, 10J		8J	8J, 9N, 10N
	b)	8N, 9N, 10N	8J, 9V, 10N	8N, 9N	8N, 9N, 10N					8N, 9N, 10N	8J, 9J, 10J		8N	8N, 9N, 10N
	c)	8N, 9N, 10N	8J, 9N, 10N	8N, 9N	8N, 9N, 10N					8J, 9N, 10N	8J, 9J, 10J		8N	8J, 9N, 10N
	d)	8J, 9N, 10N	8J, 9J, 10N	8J, 9J	8N, 9N, 10N					8J, 9J, 10N	8J, 9J, 10J		8J	8J, 9N, 10N
	e)	8V, 9N, 10N	8J, 9V, 10N	8J, 9V	8N, 9N, 10N					8N, 9N, 10N	8J, 9N, 10N		8N	8N, 9N, 10N
	f)	8N, 9N, 10N	8J, 9V, 10N	8N, 9N	8N, 9N, 10N					8J, 9V, 10N			8N	8N, 9N, 10N
	g)	8V, 9J, 10J	10J	10J	8J, 9J, 10J					8N, 10J		8J, 9J, 10J	9J, 10J	8N, 9J, 10J
	h)													
11.	oral	8	0	2						4	0	8	4	2
	i.v.	12	4	2							0		6	
	nach	12	4	2						2	0		2	
12.	a)	a)	a)	a)	e)	a)	a)	e)	a)	a)	a)	a)	b)	a)
13.		800	550	350	600					400	700	350	800	450
14.		d)	c)	c)	b)	d)	d)	c)	c)	d)	d)	d)	a)	c)

9. Anhang

		51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63
Frage														
1.		N	N	N	N	N	J	J	N	J	J	N	N	N
2.							1	3		1	5			
3.	oral							1			3			
	i.v.									1	1			
4.							1	2			1			
5.	a)													
	b)						1							
	c)													
	d)						1			1				
	e)						1							
	f)													
	g)													
	h)						1							
	i)						1							
	j)													
	k)													
	l)						1	3		1	2			
	m)						1				2			
6.	J/N						J	J		J	N			
	a)													
	b)													
	c)													
	d)													
	e)									1				
	f)													
	g)													
	h)													
7.	oral							1			3			
	i.v.						1	2		1	2			
8. 9. 10.	a)			8J	8N	8V	8J, 9J, 10V	8J, 9N, 10N	8J, 9N	8J, 9J	8N	8J, 9J	8J, 9J	
	b)			8N	8N		8J, 9V, 10N	8N, 9N, 10N		8J, 9N	8N		8J, 9N	
	c)			8N	8N		8J, 9V, 10N	8J, 9N, 10N	8J, 9N	8J, 9J	8N	8J	8J, 9J	
	d)			8J	8N		8J, 9J, 10V	8J, 9N, 10N	8J, 9N	8J, 9J	8N	8J, 9J	8J, 9V	
	e)			8N	8N		8J, 9J, 10N	8N, 9N, 10N	8J, 9N	8J, 9V	8N		8J, 9V	
	f)			8N	8N		8J, 9J, 10V	8N, 9N, 10N	8J, 9N	8J, 9J	8N	8J	8V, 9V	
	g)	8J, 9J, 10J		8V, 9J, 10J	8J, 9J, 10J	9J, 10J	10V	8V, 9J, 10J	9J, 10J	10J	8N, 9J, 10J		10J	9J, 10J
	h)													
11.	oral						6	7	0	7	6	12	1,5	
	i.v.						10	12	0	7	6	12	3	
	nach	24			12	12	10	12	0	7	6	12	3	
12.	a)	e)	a)	a)	a)	b)	a)	b)	a)	a)	a)	a)	a)	a)
13.			300	600		1000	420	700	600	400	350	500	500	
14.	d)	c)	c)	d)	d)	a)	c)	a)	d)	d)	d)	c)	d)	

9. Anhang

		64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76
Frage														
1.		N	N	N	N	N	N	N	N	J	N	N	N	J
2.										1				1
3.	oral													1
	i.v.													
4.										1				
5.	a)													
	b)													1
	c)													
	d)									1				1
	e)													
	f)													
	g)													
	h)													
	i)									1				1
	j)													1
	k)													1
	l)									1				1
	m)													
6.	J/N									N				J
	a)													1
	b)													
	c)													
	d)													
	e)													
	f)													1
	g)													
	h)													
7.	oral													1
	i.v.													
8. 9. 10.	a)	8J	8J	8J		8V, 9N, 10N	8J, 9J		8J, 9J, 10N				8J, 9N, 10N	8J, 9J
	b)	8N	8N	8N		8N, 9N, 10N	8V, 9N		8V, 9N, 10N				8N, 9N, 10N	8N, 9N
	c)	8J	8J	8J		8V, 9N, 10N	8J, 9V		8V, 9N, 10N				8J, 9N, 10N	8J, 9J
	d)	8J	8J	8N		8J, 9J, 10N	8J, 9J		8V, 9N, 10N				8J, 9N, 10N	8J, 9N
	e)	8N	8N	8N		8J, 9N, 10N	8J, 9J		8V, 9N, 10N				8J, 9N, 10N	8J
	f)	8N	8N			8V, 9N, 10N	8V, 9N		8V, 9N, 10N				8J, 9N, 10N	8J, 9N
	g)	9J, 10J	9J, 10J	9J, 10J	8J, 9J, 10J	8V, 9V, 10J	8V, 9V, 10J	8J, 9J, 10J	10J	8J, 9J, 10J		9J, 10J	9J, 10J	10J
	h)													
11.	oral					4	1,5							2
	i.v.						4							2
	nach		8	4			4	52						2
12.	a)				a)	a)	a)	a)	a)	a)	e)	a)	a)	a)
13.					300	293		400	900	600			675	450
14.	c)				c)	c)	a)	d)	c)	d)	c)	d)	d)	c)

9. Anhang

		77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89
Frage														
1.		N	N	N	J	N	N	N	N	N	N	N	N	N
2.					1									
3.	oral													
	i.v.				1									
4.														
5.	a)													
	b)													
	c)													
	d)													
	e)													
	f)													
	g)													
	h)													
	i)													
	j)													
	k)													
	l)				1									
	m)													
6.	J/N				J									
	a)													
	b)													
	c)													
	d)													
	e)													
	f)													
	g)													
	h)													
7.	oral													
	i.v.													
8. 9. 10.	a)		8J, 9J, 10N	8J, 9J	8V, 9J	8J			8J, 9N, 10N	8J, 9N, 10N		8N, 9N, 10N	8J, 9N	8J, 9V, 10N
	b)		8J, 9J, 10N	8N, 9N	8N, 9N	8N			8N, 9N, 10N	8J, 9N, 10N		8N, 9N, 10N	9N	8J, 9N, 10N
	c)		8J, 9J, 10N	8N, 9N	8N, 9N	8J			8N, 9N, 10N	8J, 9N, 10N		8N, 9N, 10N	8J, 9N	8J, 9V, 10N
	d)		8J, 9J, 10N	8J, 9J	8V, 9J	8J, 9J			8J, 9V, 10N	8J, 9N, 10N		8N, 9N, 10N	8J, 9J	8J, 9J, 10V
	e)		8J, 9J, 10N	8N, 9N	8N, 9N	8N			8N, 9N, 10N	8J, 9N, 10N		8N, 9N, 10N	9N	8N, 9N, 10N
	f)		8J, 9J, 10N	8N, 9N	8N, 9N	8J			8N, 9N, 10N	8J, 9N, 10N		8N, 9N, 10N		8N, 9N, 10N
	g)	8J, 9J, 10J	10J	10J	10J	8V, 9V, 10J	8J, 9J, 10J	8J, 9J, 10J	10J	8N, 9J, 10J		8J, 9J, 10J	9J, 10J	
	h)													
11.	oral		3	2	2		4		0	2		12		3
	i.v.		4	4					12	8		24		3
	nach		2	4					6	4		12		3
12.	a)	a)	a)	a)	a)	a)	a)	a)	a)	a)	a)	a)	a)	a)
13.		800	750	350	600	700	1000		1000	300	300	500	250	400
14.		d)	c)	c)	d)	d)	d)	d)	c)	c)	c)	c)	c)	c)

9. Anhang

		90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102
Frage														
1.		N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
2.														
3.	oral													
	i.v.													
4.														
5.	a)													
	b)													
	c)													
	d)													
	e)													
	f)													
	g)													
	h)													
	i)													
	j)													
	k)													
	l)													
	m)													
6.	J/N													
	a)													
	b)													
	c)													
	d)													
	e)													
	f)													
	g)													
	h)													
7.	oral													
	i.v.													
8. 9. 10.	a)	8J, 9V, 10N	8J, 9J	8N, 9N, 10N	8J, 9V		8J, 9J, 10N	8J, 9J, 10N	8J, 9V, 10N		8J, 9V, 10N		8J	8J, 9J, 10J
	b)	8J, 9N, 10N	8N, 9V	8N, 9N, 10N	8N, 9N		8J, 9V, 10N	8V, 9V, 10N	8V, 9V, 10N		8J, 9V, 10N		8N	8N, 9N, 10N
	c)	8J, 9V, 10N	8V, 9J	8N, 9N, 10N	8J		8J, 9V, 10N	8V, 9V, 10N	8J, 9V, 10N		8J, 9V, 10N		8J	8N, 9N, 10N
	d)	8J, 9J, 10V	8J, 9J	8J, 9J, 10V	8J		8J, 9V, 10N	8J, 9J, 10N	8J, 9V, 10N		8J, 9V, 10N		8J	8J, 9J, 10J
	e)	8N, 9N, 10N	8N, 9V	8N, 9N, 10N	8J		8J, 9V, 10V	8V, 9V, 10N	8J, 9V, 10N		8J, 9V, 10N		8J	8N, 9N, 10N
	f)	8N, 9N, 10N	8N, 9V	8N, 9N, 10N	8J		8J, 9V, 10N	8V, 9V, 10N	8J, 9V, 10N		8J, 9V, 10N		8N	8N, 9N, 10N
	g)		10J	8N, 9V, 10J	9J, 10J		8N, 9V, 10V	8V, 9V, 10J	8N, 9V, 10J		8N, 9V, 10J	8J, 9J, 10J	9J, 10J	8J, 9J, 10J
	h)													
11.	oral	3	2	3	0						5			3
	i.v.		6	6	0						5			6
	nach		4	4	0						10			3
12.			a)	a)	a)	e)	a)	a)	a)	e)	a)	a)	a)	a)
13.				250				500				400	500	450
14.				c)	c)	c)	d)	c)	c)	c)	c)	d)	c)	c)

9. Anhang

		103	104	105	106	107
Frage						
1.		N	N	N	N	J
2.						1
3.	oral					
	i.v.					1
4.						
5.	a)					
	b)					
	c)					
	d)					
	e)					
	f)					
	g)					
	h)					
	i)					
	j)					
	k)					
	l)					
	m)					
6.	J/N					N
	a)					
	b)					
	c)					
	d)					
	e)					
	f)					
	g)					
	h)					
7.	oral					
	i.v.					1
8. 9. 10.	a)	8J, 9J, 10J	8J, 9J		8J, 9J, 10J	8V
	b)	8V	8V, 9N		8J, 9N, 10N	
	c)	8J, 9J, 10J	8J, 9N		8J, 9J, 10N	
	d)	8J, 9J, 10J	8J, 9J		8J, 9J, 10N	8J
	e)	8N, 9J	8J, 9N		8J, 9N, 10N	
	f)	8J, 9J	8J		8J, 9V, 10N	
	g)		10J	8J, 9J, 10J		9J, 10J
	h)					
11.	oral	6	2		2	
	i.v.	6	6		4	
	nach	6	6		4	
12.	a)	a)	a)	e)	c)	a)
13.		550			400	250
14.		d)	c)	d)	c)	c)

Legende:

- Fragen 1-14:

- J → ‚JA‘
- N → ‚NEIN‘
- V → ‚VIELLEICHT‘
- i.v. → ‚intravenös‘
- leere Zelle → ohne Antwort

- Fragen 5,6,8,9,10:

- a), b), c) m) → (Unter-) Antwortmöglichkeiten in der Reihenfolge der Nennung auf dem Fragebogen (von oben nach unten und von links nach rechts)

9.3 Berechnung statistisch-signifikanter Abweichungen im Therapieschema der verschiedenen Vergleichsgruppen

Zur Berechnung möglicher statistisch-signifikanter Abweichungen wurde der χ^2 -Test herangezogen. Waren ein (x) oder mehrere (xx) Werte innerhalb einer Vierfelder-Tafel $x < 5$ oder $xx < 5$, so wurde der p-Wert mittels Fishers-Exacter-Test ermittelt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 Prozent festgelegt, d.h. es lag eine statistisch signifikante Abweichung zwischen den beiden Vergleichsgruppen vor, wenn $p < 0,05$.

9.3.1 Praxen mit und ohne BP-ONJ-Fälle im Jahr 2009

Vor BP-Therapie

<u>Eingriff</u>	<u>Gruppe</u>	<u>Ja/Vielleicht</u>	<u>Nein</u>	<u>p-Wert</u>
<i>Extraktionen</i>	Mit BP-ONJ-Fällen	16	1	0,572
	Ohne BP-ONJ-Fälle	51	5	
<i>Implantationen</i>	Mit BP-ONJ-Fällen	4	10	0,242
	Ohne BP-ONJ-Fälle	21	27	
<i>Osteotomien</i>	Mit BP-ONJ-Fällen	10	5	0,658
	Ohne BP-ONJ-Fälle	37	14	
<i>PA geschlossen</i>	Mit BP-ONJ-Fällen	17	1	0,530
	Ohne BP-ONJ-Fälle	49	5	
<i>PA offen</i>	Mit BP-ONJ-Fällen	8	7	0,821
	Ohne BP-ONJ-Fälle	25	25	
<i>Wurzelspitzenresektionen</i>	Mit BP-ONJ-Fällen	6	8	0,306
	Ohne BP-ONJ-Fälle	28	20	
<i>Überweisungen</i>	Mit BP-ONJ-Fällen	5	2	0,611
	Ohne BP-ONJ-Fälle	23	11	

Unter oraler Bisphosphonattherapie

<u>Eingriff</u>	<u>Gruppe</u>	<u>Ja/Vielleicht</u>	<u>Nein</u>	<u>p-Wert</u>
<i>Extraktionen</i>	Mit BP-ONJ-Fällen	9	3	0,413
	Ohne BP-ONJ-Fälle	27	14	
<i>Implantationen</i>	Mit BP-ONJ-Fällen	2	9	0,570
	Ohne BP-ONJ-Fälle	8	28	
<i>Osteotomien</i>	Mit BP-ONJ-Fällen	3	8	0,396
	Ohne BP-ONJ-Fälle	14	23	
<i>PA geschlossen</i>	Mit BP-ONJ-Fällen	1	3	0,028
	Ohne BP-ONJ-Fälle	43	9	
<i>PA offen</i>	Mit BP-ONJ-Fällen	5	5	0,305
	Ohne BP-ONJ-Fälle	12	25	
<i>Wurzelspitzenresektionen</i>	Mit BP-ONJ-Fällen	4	7	0,621
	Ohne BP-ONJ-Fälle	12	20	
<i>Überweisungen</i>	Mit BP-ONJ-Fällen	8	0	0,641
	Ohne BP-ONJ-Fälle	48	3	

9. Anhang

Unter intravenöser Bisphosphonattherapie

<u>Eingriff</u>	<u>Gruppe</u>	<u>Ja/Vielleicht</u>	<u>Nein</u>	<u>p-Wert</u>
<i>Extraktionen</i>	Mit BP-ONJ-Fällen	1	5	0,487
	Ohne BP-ONJ-Fälle	8	20	
<i>Implantationen</i>	Mit BP-ONJ-Fällen	0	6	0,813
	Ohne BP-ONJ-Fälle	1	25	
<i>Osteotomien</i>	Mit BP-ONJ-Fällen	0	6	0,665
	Ohne BP-ONJ-Fälle	2	25	
<i>PA geschlossen</i>	Mit BP-ONJ-Fällen	3	4	0,404
	Ohne BP-ONJ-Fälle	8	19	
<i>PA offen</i>	Mit BP-ONJ-Fällen	0	6	0,813
	Ohne BP-ONJ-Fälle	1	25	
<i>Wurzelspitzenresektionen</i>	Mit BP-ONJ-Fällen	1	5	0,194
	Ohne BP-ONJ-Fälle	0	25	
<i>Überweisungen</i>	Mit BP-ONJ-Fällen	18	0	0,603
	Ohne BP-ONJ-Fälle	61	2	

9.3.2 Zahnärzte mit und ohne expliziten Tätigkeitsschwerpunkt (ohne KFO)

Vor Bisphosphonattherapie

<u>Eingriff</u>	<u>Gruppe</u>	<u>Ja/Vielleicht</u>	<u>Nein</u>	<u>p-Wert</u>
<i>Extraktionen</i>	Zahnärzte	55	5	0,618
	Spezialisten	9	1	
<i>Implantationen</i>	Zahnärzte	18	32	0,089
	Spezialisten	6	3	
<i>Osteotomien</i>	Zahnärzte	36	17	0,362
	Spezialisten	8	2	
<i>PA geschlossen</i>	Zahnärzte	54	4	0,526
	Spezialisten	10	1	
<i>PA offen</i>	Zahnärzte	26	26	0,209
	Spezialisten	7	3	
<i>Wurzelspitzenresektionen</i>	Zahnärzte	26	24	0,098
	Spezialisten	8	2	
<i>Überweisungen</i>	Zahnärzte	25	12	0,623
	Spezialisten	3	1	

9. Anhang

Unter oraler Bisphosphonattherapie

<u>Eingriff</u>	<u>Gruppe</u>	<u>Ja/Vielleicht</u>	<u>Nein</u>	<u>p-Wert</u>
<i>Extraktionen</i>	Zahnärzte	30	13	0,323
	Spezialisten	5	4	
<i>Implantationen</i>	Zahnärzte	8	31	0,480
	Spezialisten	2	5	
<i>Osteotomien</i>	Zahnärzte	13	26	0,560
	Spezialisten	3	5	
<i>PA geschlossen</i>	Zahnärzte	36	10	0,638
	Spezialisten	7	2	
<i>PA offen</i>	Zahnärzte	13	25	0,325
	Spezialisten	4	4	
<i>Wurzelspitzenresektionen</i>	Zahnärzte	13	23	0,413
	Spezialisten	3	3	
<i>Überweisungen</i>	Zahnärzte	50	3	0,801
	Spezialisten	4	0	

Unter intravenöser Bisphosphonattherapie

<u>Eingriff</u>	<u>Gruppe</u>	<u>Ja/Vielleicht</u>	<u>Nein</u>	<u>p-Wert</u>
<i>Extraktionen</i>	Zahnärzte	6	21	0,367
	Spezialisten	2	3	
<i>Implantationen</i>	Zahnärzte	1	25	0,867
	Spezialisten	0	4	
<i>Osteotomien</i>	Zahnärzte	2	25	0,755
	Spezialisten	0	4	
<i>PA geschlossen</i>	Zahnärzte	7	20	0,162
	Spezialisten	3	2	
<i>PA offen</i>	Zahnärzte	1	25	0,867
	Spezialisten	0	4	
<i>Wurzelspitzenresektionen</i>	Zahnärzte	0	25	0,138
	Spezialisten	1	3	
<i>Überweisungen</i>	Zahnärzte	70	2	0,830
	Spezialisten	7	0	

Anzahl der BP-ONJ-Fälle

	<u>Ja</u>	<u>Nein</u>	<u>p-Wert</u>
<i>Zahnärzte</i>	17	64	0,443
<i>Spezialisten</i>	3	8	

9. Anhang

9.3.3 Über- und unterdurchschnittlich frequentierte Praxen

Vor Bisphosphonattherapie

<u>Eingriff</u>	<u>Gruppe</u>	<u>Ja/Vielleicht</u>	<u>Nein</u>	<u>p-Wert</u>
<i>Extraktionen</i>	Über 524	22	2	0,514
	Unter 524	30	4	
<i>Implantationen</i>	Über 524	7	13	0,652
	Unter 524	12	17	
<i>Osteotomien</i>	Über 524	7	15	0,937
	Unter 524	10	21	
<i>PA geschlossen</i>	Über 524	23	2	0,569
	Unter 524	32	2	
<i>PA offen</i>	Über 524	11	11	0,812
	Unter 524	16	14	
<i>Wurzelspitzenresektionen</i>	Über 524	8	12	0,642
	Unter 524	14	16	
<i>Überweisungen</i>	Über 524	10	1	0,141
	Unter 524	14	7	

Unter oraler Bisphosphonattherapie

<u>Eingriff</u>	<u>Gruppe</u>	<u>Ja/Vielleicht</u>	<u>Nein</u>	<u>p-Wert</u>
<i>Extraktionen</i>	Über 524	11	6	0,646
	Unter 524	15	11	
<i>Implantationen</i>	Über 524	4	9	0,099
	Unter 524	2	22	
<i>Osteotomien</i>	Über 524	5	10	0,574
	Unter 524	6	18	
<i>PA geschlossen</i>	Über 524	12	6	0,230
	Unter 524	23	5	
<i>PA offen</i>	Über 524	5	10	0,851
	Unter 524	7	16	
<i>Wurzelspitzenresektionen</i>	Über 524	6	8	0,383
	Unter 524	6	15	
<i>Überweisungen</i>	Über 524	17	1	0,419
	Unter 524	25	0	

9. Anhang

Unter intravenöser Bisphosphonattherapie

<u>Eingriff</u>	<u>Gruppe</u>	<u>Ja/Vielleicht</u>	<u>Nein</u>	<u>p-Wert</u>
<i>Extraktionen</i>	Über 524	4	8	0,432
	Unter 524	4	13	
<i>Implantationen</i>	Über 524	1	10	0,407
	Unter 524	0	16	
<i>Osteotomien</i>	Über 524	2	10	0,175
	Unter 524	0	16	
<i>PA geschlossen</i>	Über 524	5	8	0,684
	Unter 524	5	11	
<i>PA offen</i>	Über 524	0	11	PA offen ist konstant
	Unter 524	0	16	
<i>Wurzelspitzenresektionen</i>	Über 524	1	9	0,385
	Unter 524	0	16	
<i>Überweisungen</i>	Über 524	25	1	0,419
	Unter 524	36	0	

Anzahl der BP-ONJ-Fälle

	<u>Ja</u>	<u>Nein</u>	<u>p-Wert</u>
<i>Über 524</i>	11	18	0,068
<i>Unter 524</i>	8	35	

9.3.4 Praxen in Marburg und im übrigen Untersuchungsgebiet

Vor Bisphosphonattherapie

<u>Eingriff</u>	<u>Gruppe</u>	<u>Ja/Vielleicht</u>	<u>Nein</u>	<u>p-Wert</u>
<i>Extraktionen</i>	Marburg	33	3	0,605
	Umland	29	3	
<i>Implantationen</i>	Marburg	15	17	0,346
	Umland	9	17	
<i>Osteotomien</i>	Marburg	24	9	0,539
	Umland	19	10	
<i>PA geschlossen</i>	Marburg	35	2	0,256
	Umland	27	4	
<i>PA offen</i>	Marburg	19	13	0,316
	Umland	13	15	
<i>Wurzelspitzenresektionen</i>	Marburg	17	15	0,446
	Umland	17	10	
<i>Überweisungen</i>	Marburg	10	7	0,354
	Umland	18	6	

9. Anhang

Unter oraler Bisphosphonattherapie

<u>Eingriff</u>	<u>Gruppe</u>	<u>Ja/Vielleicht</u>	<u>Nein</u>	<u>p-Wert</u>
<i>Extraktionen</i>	Marburg	18	10	0,691
	Umland	16	7	
<i>Implantationen</i>	Marburg	6	20	0,416
	Umland	3	16	
<i>Osteotomien</i>	Marburg	8	17	0,923
	Umland	7	14	
<i>PA geschlossen</i>	Marburg	22	6	0,823
	Umland	19	6	
<i>PA offen</i>	Marburg	9	15	0,771
	Umland	7	14	
<i>Wurzelspitzenresektionen</i>	Marburg	8	13	0,837
	Umland	7	13	
<i>Überweisungen</i>	Marburg	22	0	0,216
	Umland	31	3	

Unter i.v. Bisphosphonattherapie

<u>Eingriff</u>	<u>Gruppe</u>	<u>Ja/Vielleicht</u>	<u>Nein</u>	<u>p-Wert</u>
<i>Extraktionen</i>	Marburg	3	15	0,135
	Umland	6	9	
<i>Implantationen</i>	Marburg	0	17	0,452
	Umland	1	13	
<i>Osteotomien</i>	Marburg	0	17	0,212
	Umland	2	13	
<i>PA geschlossen</i>	Marburg	4	13	0,311
	Umland	6	10	
<i>PA offen</i>	Marburg	0	17	0,452
	Umland	1	13	
<i>Wurzelspitzenresektionen</i>	Marburg	0	17	0,433
	Umland	1	12	
<i>Überweisungen</i>	Marburg	36	0	0,280
	Umland	39	2	

Anzahl der BP-ONJ-Fälle

	<u>Ja</u>	<u>Nein</u>	<u>p-Wert</u>
<i>Marburg</i>	7	35	0,236
<i>Umland</i>	13	35	

9.4 Tabellarischer Lebenslauf

Die Seite 95 (Lebenslauf) enthält persönliche Daten. Sie ist deshalb nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung.

9. Anhang

9.5 Verzeichnis der akademischen Lehrer in alphabetischer Reihenfolge

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren Althaus, Austermann, Brinkmann, Coca, Dibbets, Dieck, Drechsler, Flores-de-Jakobi, Gente, Gloerfeld, Holzheidt, Jablonski-Momeni, Knitschke, Lalyko, Lamp, Lill, Lotzmann, Löffler, Mandrek, Mengel, Mittag, Moll, Müller, Neff, Neumüller, Nonnenmacher, Panchertz, Pieper, Ramaswamy, Schaudig, Seydenschwanz, Sonntag, Stachniss, Stoll, Swierkot, Weber, Wennemuth, Yüksel.

9.6 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Dr. Neff wegen der guten und intensiven Betreuung meiner Promotionsarbeit, insbesondere der Unterstützung bei den Vorträgen und der Kontaktaufnahme zur Kreisstelle Marburg-Biedenkopf.

Des Weiteren danke ich ausdrücklich Herrn Dr. Michael Knitschke für die fachliche Unterstützung bei der Erarbeitung des Themas, der Online-Umsetzung des Fragebogens und für die Tatsache, jederzeit mit Rat und Tat zur Stelle gewesen zu sein.

Zudem möchte ich Frau Andrea Beeken und Frau Andrea Schwick vom Chefsekretariat der MKG-Marburg für ihre stete und unermüdliche Hilfsbereitschaft bei der Durchführung dieses Projektes danken.

Herrn Professor Dr. Konstantin Strauch sowie Herrn Dr. Sebastian Irle vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie Marburg (IMBE) gilt mein Dank für ihre Unterstützung bei der statistischen Planung dieser Arbeit.

Ferner danke ich Herrn Dr. Martin Kern und Herrn Herbert Köller von der Kreisstelle Marburg-Biedenkopf für die Unterstützung meiner Arbeit.

Den Kolleginnen und Kollegen im Landkreis Marburg-Biedenkopf möchte ich für ihre Teilnahme an der Umfrage danken, die dieses Projekt erst zu einem Erfolg gemacht hat.

Besonders danke ich meinen Eltern, Ursula und Ralph Hansen, dafür, dass sie mir mit ihrem Einsatz, ihrer Fürsorge und ihrem Rat mein Studium und auch diese Promotion ermöglicht haben – ohne Euch wäre ich sicher nicht so weit gekommen. Vielen lieben Dank für Alles!

Dir, meine liebe Juliane, danke ich für Deine allgegenwärtige, liebevolle Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit, für Deine Aufmunterungen und die Tatsache, dass ich mich jederzeit auf Dich verlassen kann. In Liebe, P.

9. Anhang

9.7 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel ‚Über die Inzidenz der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer (BP-ONJ) im Landkreis Marburg-Biedenkopf und den Kenntnisstand der dort ansässigen Zahnärzte zur zahnärztlichen Behandlung von Patienten unter Bisphosphonattherapie‘ in der Klinik für Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgie der Philipps-Universität Marburg unter Leitung von Herrn Professor Dr. Dr. Andreas Neff mit seiner Unterstützung ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ausschnitte aus der vorliegenden Arbeit wurden in der Zeitschrift *Clinical Oral Investigations* im November 2012 online unter dem Titel ‚*Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) in patients taking bisphosphonates for osteoporosis treatment—a grossly underestimated risk?*‘ (DOI 10.1007/s00784-012-0873-3) publiziert.

Berlin, den 25.11.2012

(Peter Johannes Hansen)